

Arbeitsgemeinschaft Medizinische Physik der
Freien Universität Berlin

– Leiter: Professor Dr. D. Frost –

Institut für Nuklearmedizin des
Deutschen Krebsforschungszentrums

– Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. J. Lorenz –

Institut für Strahlenhygiene des Bundesgesundheitsamtes

– Direktor: Professor Dr. A. Kaul –

STRAHLENEXPOSITION DURCH TC-99M-METHYLENDIPHOSPHONAT – ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG EINES BIOPHYSIKALISCHEN MODELLS ZUR ERMITTLUNG DER LOKALEN DOSIS- VERTEILUNG IN WACHSTUMSZONEN DES KINDLICHEN SKELETTS

Inaugural - Dissertation

vorgelegt

beim Fachbereich Physik der
Freien Universität Berlin

zur Erlangung der Würde eines
Doctor rerum naturalium

von

Gisela Petrausch
aus Straßburg

– 1984 –

Arbeitsgemeinschaft Medizinische Physik der
Freien Universität Berlin

– Leiter: Professor Dr. D. Frost –

Institut für Nuklearmedizin des
Deutschen Krebsforschungszentrums

– Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. J. Lorenz –

Institut für Strahlenhygiene des Bundesgesundheitsamtes

– Direktor: Professor Dr. A. Kaul –

STRAHLENEXPOSITION DURCH TC-99M-METHYLENDIPHOSPHONAT – ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG EINES BIOPHYSIKALISCHEN MODELLS ZUR ERMITTLUNG DER LOKALEN DOSIS- VERTEILUNG IN WACHSTUMSZONEN DES KINDLICHEN SKELETTS

Inaugural - Dissertation

vorgelegt

beim Fachbereich Physik der
Freien Universität Berlin

zur Erlangung der Würde eines

Doctor rerum naturalium

von

Gisela Petrausch

aus Straßburg

– 1984 –

1.Referent: Prof. Dr. A.Kaul

2.Referent: Prof. Dr. W.Helfrich

Tag der Promotion: 26. 6. 1984

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Knochenwachstum	4
3. Berechnung der Strahlenexposition	11
3.1 Formalismus bei gleichförmiger Radioaktivitätsverteilung	11
3.2 Formalismus bei ungleichförmiger Radioaktivitätsverteilung	14
3.2.1 Modell in Anlehnung an epiphysäre Wachstumszonen	17
4. Apparativer Teil – Gerätebeschreibung und Gerätedaten	19
4.1 Szintillationsspektrometer	19
4.1.1 Reproduzierbarkeit von Meßdaten	20
4.1.2 Kalibrierung der Probenmeßgefäße	20
4.1.3 Knochenproben	21
4.2 Ganzkörperaktivitätszähler	21
4.3 Gammakamera	24
4.3.1 Verzeichnung der Kamera	25
4.3.1.1 Patientenkamera	25
4.3.1.2 Tierkamera	25
4.3.2 Abbildung einer endlich ausgedehnten definierten Quelle (Patienten- und Tiergammakamera)	26
4.4 Reaktor	28
5. Methodik	29
5.1 Herstellung des Radiodiagnostikums	29
5.2 Applikationsmethode	29
5.3 Patienten und Tieruntersuchungsreihe	30
5.4 Untersuchungsmethode	32
5.5 Auswerteverfahren	34
5.5.1 Labordaten	34
5.5.1.1 Blutserum	34

5.5.1.2	Urinproben	34
5.5.1.3	Organproben	35
5.5.1.4	Knochenproben	35
5.5.2	Ganzkörperaktivitätszähler	36
5.5.3	Gammakamerasysteme (Patienten- und Tiergammakamera)	37
5.5.3.1	Definierte räumlich ausgedehnte Quelle	38
5.5.3.2	Nicht definierte räumlich ausgedehnte Quelle	41
5.5.4	Angleich von Ganzkörperaktivitätszähler und Gammakamera	46
5.5.5	Autoradiographie	49
5.5.6	Neutronenaktivierungsanalyse	50
6.	Ergebnisse	51
6.1	Biokinetik des Methylen-diphosphonats	51
6.1.1	Retentionsfunktion des Blutserums (Patient, Tieruntersuchungsreihe)	51
6.1.2	Urinäre Ausscheidung (Patient, Tieruntersuchungsreihe)	53
6.1.3	Organverteilung (Tieruntersuchungsreihe)	57
6.1.4	Verteilungsprofil des Ganzkörpers (Ganzkörperaktivitätszähler)	66
6.1.4.1	Patient	66
6.1.4.1.1	Profil (0.3 - 0.8) h p.Appl.	66
6.1.4.1.2	Profil 24 h p.Appl.	70
6.1.4.1.3	Bereiche	71
6.1.4.2	Tieruntersuchungsreihe	77
6.1.4.2.1	Profil (0.3 - 0.8) h p.Appl.	77
6.1.4.2.2	Profile (2 - 24) h p.Appl. und Bereiche	81

6.1.5 Verteilungsmuster des Ganzkörpers (Gammakamera)	82
6.1.5.1 Patient	82
6.1.5.2 Tieruntersuchungsreihe	86
6.1.5.3 Normierte Darstellung lokaler Radioaktivitätsverteilungen (Patient, Tieruntersuchungs- reihe)	86
6.1.5.4 Verteilungsmuster im Organ Skelett (Patient)	90
6.1.5.5 Effektive Halbwertszeitkompo- nenten epiphysärer Wachstums- zonen (Patient)	94
6.1.6 Verteilungsmuster langer Röhrenkno- chen (Tieruntersuchungsreihe)	98
6.1.7 Anreicherung des MDP in der Fuge, im Fugenuntergrund und der Diaphyse (Tieruntersuchungsreihe)	105
6.2 Ca- Verteilung langer Röhrenknochen (Tier- untersuchungsreihe)	110
6.3 Kombinierte Darstellung der MDP- und der Ca- Verteilung langer Röhrenknochen (Tierunter- suchungsreihe)	111
6.4 Autoradiographie	113
6.5 Dosisverteilung im Skelett des Kindes	114
6.6 Organdosis	121
7. Diskussion	125
Anhang: Wörterbuchauszüge	134
Literaturverzeichnis	136



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Zusammenfassung

Zur Ermittlung der für Dosisberechnungen erforderlichen Daten bei i.v. Applikation von Tc-99m markiertem Methylen-diphosphonat (Tc-99m-MDP) im Kindesalter wurden durch Einsatz eines Ganzkörperaktivitätszählers und einer Gammakamera Meßdaten zur Biokinetik des MDP sowohl im Ganzkörper als auch in Körperbereichen mit und ohne Radioaktivitätsanreicherung für Patienten mit einem Lebensalter zwischen 3 Monaten und 7 Jahren / 2 Monaten ermittelt. Ergänzt wurden diese Untersuchungsreihen durch Labordaten über den zeitlichen Abfall der Radioaktivität des Tc-99m-MDP im Blutserum und über die urinare Ausscheidung des MDP.

Zur Bestimmung des Targetvolumens epiphysärer Wachstumszonen mit Radioaktivitätsanreicherung wurden beim Patienten verzeichnungskorrigierte Abmessungen aus den Knochenszintigrammen verglichen mit den biologischen Gegebenheiten an Hand vorliegender Röntgenaufnahmen. Die Strahlenexposition dieser Wachstumszonen wurde sowohl unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Tieruntersuchungsreihe als auch unter der Voraussetzung, daß beim Patienten größere Targetvolumina vorliegen könnten, berechnet.

In der Tieruntersuchungsreihe wurde neben den biokinetischen Daten des MDP im Ganzkörper die Organverteilung des MDP zu verschiedenen Zeiten nach Applikation bestimmt sowie die Verteilung des MDP entlang langer Röhrenknochen ermittelt. Neben der MDP-Verteilung konnte an einem jungen und einem erwachsenen Hund die Calciumverteilung entlang langer Röhrenknochen aktivierungsanalytisch bestimmt werden.

Es wurde versucht, in der Tieruntersuchungsreihe die Mikroverteilung des MDP im Grenzgebiet Epiphysenfuge / Epiphysenkern



und Epiphysenfuge / metaphyseale Wachstumsplatte autoradiographisch darzustellen.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Multiexponentieller Radioaktivitätsverlauf im Blut – gekennzeichnet durch zwei schnelle ($T_{1/2} = 2'$ und $8'$), eine mittlere ($T_{1/2} = 37'$) und eine langsame Halbwertszeitkomponente ($150' \leq T_{1/2} \leq 320'$) beim Kind und in der Untersuchungsreihe mit dem jungen und erwachsenen Hund. Die Diffusion des MDP-Komplexes aus der Blutbahn in den Körper ist nicht lebensalterspezifisch.
2. Unterschiedliche urinäre Ausscheidungsraten beim Kind, beim jungen und erwachsenen Hund führen zur 24 h - Gesamtausscheidung bezogen auf die zugeführte Aktivität von
 (40 - 54) % Kind (3 Monate bis 7 Jahre / 2 Monate)
 (38 - 44) % junger Hund (2 Monate / 3 Wochen bis 5 Monate)
 (65 - 86) % erwachsener Hund (älter als 1 Jahr / 6 Monate);
 der Anstieg mit dem Lebensalter ist in der Untersuchungsreihe mit dem Hund ersichtlich, jedoch im Kindesalter bis zu 7 Jahren / 2 Monaten nicht ausgeprägt.
3. Unterschiedliche Organverteilung für jungen und erwachsenen Hund (2 h p.Appl. , aufgerundete Werte):

Organ	Aktivitätsgehalt [$\% A_0/g$] Feuchtprobe	
	junger Hund	erwachsener Hund
Muskel		
Herz		
Milz	$(5 - 11) \cdot 10^{-4}$	$(3 - 7) \cdot 10^{-4}$
Leber		
Lunge		
Darm	$(2 - 3) \cdot 10^{-3}$	$(1 - 2) \cdot 10^{-3}$
Sehne		
Niere	$21 \cdot 10^{-3}$	$9 \cdot 10^{-3}$
Restkörper	$16 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$

Organ	Aktivitätsgehalt $\left[\frac{\% A_0}{g} \right]$ Feuchtprobe	
	junger Hund	erwachsener Hund
Lange Röhrenknochen		
Vorderlauf		
Humerus		
Ulna	$(7 - 10) \cdot 10^{-2}$	$(1 - 2) \cdot 10^{-2}$
Radius		
Hinterlauf		
Femur	$9 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$
Tibia		
Fibula		

Die Verteilungsfaktoren der Organe und die effektiven Halbwertszeiten werden mit Ausnahme der patientenspezifisch vorliegenden Daten für die Blasenwand, die Wachstumszonen und die Diaphysen langer Röhrenknochen sowie das Skelett aus der Untersuchungsreihe mit dem jungen Hund unter Berücksichtigung der Organ- und Ganzkörpermasseverhältnisse von Mensch und Tier auf das Kind übertragen.

4. Ausscheidung des MDP- Komplexes aus den Organen außer den Röhrenknochen mit Halbwertszeitkomponenten zwischen $1.5 \text{ h} \leq \sum_v Q_{GV} T_{GV} \leq 4.8 \text{ h}$.
5. Anreicherung des MDP- Komplexes in den langen Röhrenknochen mit Halbwertszeitkomponenten der Anstiegsphase zwischen 1 h und 1.5 h (Patient, Untersuchungsreihe mit dem Hund)
6. Lokalisation des MDP- Komplexes in Wachstumszonen langer Röhrenknochen über vergleichende Darstellung der Ca- und der MDP- Verteilung (Untersuchungsreihe mit dem Hund) und über die normierte Darstellung der MDP- Verteilung in Wachstumszonen aus dem Szintigramm (Kind, Untersuchungsreihe mit dem Hund). Der Nachweis einer Mikroverteilung konnte nicht erbracht werden (Autoradiographie, junger Hund), da bei gleicher applizierter Aktivität in der Fuge des jungen Hundes höchstens 15 % der in der Fuge des Kindes – bei vergleichbarem Lebensalter – ermittelten MDP- Konzentration

vorliegt.

7. Verschiedene MDP- Konzentration in Fuge und Fugenuntergrund von Wachstumszonenbereichen langer Röhrenknochen des Kindes, des jungen und erwachsenen Hundes führt zu folgenden Aussagen:
 - a) Der MDP- Komplex wird wachstumsspezifisch angereichert (Kind)
 - b) Das Wachstumsalter von Röhrenknochen des Kindes ist weiter fortgeschritten als das des jungen Hundes bei vergleichbarem Lebensalter.
 - c) Das Konzentrationsverhältnis des MDP- Komplexes von (Fuge / Fugenuntergrund) ist mit dem Lebensalter rückläufig (junger Hund, erwachsener Hund) – entsprechend dem Schluß der Fuge mit abgeschlossenem Längenwachstum des Röhrenknochens.
8. Der MDP- Komplex wird im Röhrenknochen in zwei Kompartimenten angereichert:
 - a) Im Hyalinknorpel des Wachstumszonenbereiches – gleiches Konzentrationsverhältnis von (Fuge / Fugenuntergrund) mit der Zeit nach Applikation
 - b) In der Diaphyse – rückläufiges Konzentrationsverhältnis von (Fugenuntergrund / Diaphyse) mit der Zeit nach Applikation
9. Strahlenexposition der Wachstumszonen und Diaphysen langer Röhrenknochen im Kindesalter (3 Monate bis 7 Jahre / 2 Monate):
 - a) Höchste Strahlenexposition in Wachstumszonen des 3 Monate alten Kindes von 7 mGy/MBq (26 rd/mCi)
 - b) Niedrigste Strahlenexposition in Wachstumszonen des (1/2 - 1) jährigen Kindes von 0.54 mGy/MBq (2 rd/mCi)
 - c) Nach b) Anstieg der Strahlenexposition auf einen Maximalwert für das (2 - 3) jährige Kind in proximalen Wachstumszonen (außer proximaler Humerus) – im Mittel

3 mGy/MBq (11 rD/mCi) , für das (3 - 3 1/2) jährige in distalen Wachstumszonen - gleiche Größenordnung wie proximalen Wachstumszonen

- d) Die Strahlenexposition der Wachstumszone des proximalen Humerus zeigt ein Tief beim (2 - 2 1/2) jährigen Kind, es erfolgt kontinuierlicher Anstieg mit dem Lebensalter auf 2.7 mGy/MBq (10 mrd/mCi) für das (5 1/2 - 7) jährige Kind.
- e) Die Strahlenexposition der Diaphysen langer Röhrenknochen liegt im uGy/MBq (mrd/mCi) - Bereich, der Verlauf mit dem Lebensalter ist für obere und untere Extremitäten verschieden.

10. Die Strahlenexposition von Organen - ausgenommen 9 a) bis d) - liegt im uGy/MBq (mrd/mCi) - Bereich, maximal 135 uGy/MBq (500 mrd/mCi) - Blasenwand des 3 Monate alten Kindes.

1. Einleitung und Problemstellung

Unabhängig vom Lebensalter des Patienten liefert die Knochenszintigraphie neben klinischem und röntgenologischem Befund einen wesentlichen Beitrag zur Früherkennung von Knochentumoren- und Metastasen bei Erkrankungen an primären Tumoren oder tumorähnlichen Knochenprozessen. Sogenannte osteotrope Radiodiagnostika – im Vordergrund stehen heute mit Tc-99m markierte Phosphorverbindungen wie Phyrophosphat, Polyphosphat oder Diphosphonat – können nach i.v. Applikation sowohl im Tumor selbst als auch in den durch den Tumor induzierten perifokalen Umbauzonen angereichert werden. Der genaue Anreicherungsmechanismus ist weitgehend unklar. Unabhängig von Krankheitsherden ist jedoch einer etwa gleichförmigen Untergrundsverteilung des Radiodiagnostikums im Skelett ein charakteristisches Verteilungsmuster überlagert, das durch Radioaktivitätsmaxima in epiphysären Wachstumszonen des Skeletts bestimmt ist. Ist das Skelettwachstum abgeschlossen, liegen erfahrungsgemäß wesentlich niedrigere Werte für dieses Peak- zu Untergrundverhältnis des Radiodiagnostikums als im Fall des wachsenden kindlichen Skeletts vor. Es ist daher zu vermuten, daß bei der Knochenszintigraphie im Kindesalter wachstumsspezifisch höhere lokale Dosiswerte auftreten als beim Erwachsenen.

Die Strahlenexposition eines Targetorgans wird herkömmlich unter der Voraussetzung einer gleichförmigen Radioaktivitätsverteilung in diesem Organ berechnet (Kap.3.1). Bei i.v. Applikation osteotroper Radiodiagnostika kann jedoch wegen des Verteilungsmusters im Organ Skelett nicht analog verfahren werden. Es ist eine Trennung nach Knochenuntergrund und epiphysären Anreicherungsgebieten erforderlich. Die Berechnung des Knochenuntergrundes kann streng nach dem 'erweiterten Konzept der absorbierten Bruchteile' (Lit.1) erfolgen, da hier etwa gleichförmige Radioaktivitätsverteilung vorliegt. Die Berech-

nung der Strahlenexposition von Gebieten mit Aktivitätsanreicherung kann in einer etwas modifizierten Form durchgeführt werden (Kap.3.2), sofern das Problem der Korrelation von Meßdatum und Meßort gelöst werden kann. Da Gebiete mit Radioaktivitätsanreicherung an Hand szintigraphischer und röntgenologischer Aufnahmen eindeutig epiphysären Wachstumszonen zugeordnet werden können, wegen der Begrenzung im Auflösungsvermögen einer radioaktiven Punktquelle eine Aussage über die lokale Radioaktivitätsverteilung im Wachstumsbereich (Kap.4.3.2) jedoch nicht möglich ist, sollte in einer Tieruntersuchungsreihe am Beispiel des mit Tc-99m markierten Methylen-diphosphonatkomplexes (Tc-99m-MDP) durch quantitative Zählratenbestimmung von Knochenschnitten geklärt werden, in welche epiphysären Teilbereiche Tc-99m-MDP angereichert wird. Da bei Mensch und Hund die skelettalen Entwicklungsstufen sowohl prä- als auch postnatal sehr ähnlich sind (Kap.2), wurde für die Tieruntersuchungsreihe der Hund gewählt. Die Knochenschnitte sollten bis in den mm-Bereich durchgeführt werden, um damit in der Tieruntersuchungsreihe das Targetvolumen (Meßort) massenmäßig erfassen zu können.

Zur Klärung der Frage, ob im Targetvolumen gleichförmige oder ungleichförmige Radioaktivitätsverteilung vorliegt, mußte in der Tieruntersuchungsreihe über ein neuentwickeltes Einbettverfahren (Lit.2) versucht werden, das Grenzgebiet Epiphysenfuge / Epiphysenkern und Epiphysenfuge / metaphyseale Wachstumsplatte am Beispiel des proximalen Humerus und der proximalen Tibia autoradiographisch darstellen zu können.

Neben der lokalen Aktivitätsverteilung sollte die Calciumverteilung entlang der langen Röhrenknochen des Extremitätenskeletts aktivierungsanalytisch bestimmt werden. Es war das Ziel, dadurch sowohl einen Anhaltspunkt zur Dichteverteilung im Wachstumsbereich der langen Röhrenknochen zu gewinnen - im Ge-

gensatz zu computertomographischen Aufnahmen (CT-Schnitten), durch die auf Grund der 4mm Schichtdicke einer Aufnahme nur ein zu breiter Bereich erfaßt werden kann — als auch eine Aussage über mögliche Zusammenhänge der MDP-Verteilung und der Ca-Verteilung entlang der langen Röhrenknochen zu erlangen.

Zur Ermittlung der für Dosisberechnungen erforderlichen Daten (Kap.3) für das Kind — in der Kinderheilkunde fehlen bislang geeignete Meßgrößen — mußten Kinder verschiedener Lebensalter untersucht werden. Die Kinder konnten aus dem Routineprogramm der Diagnostik — Erstellung eines Indikationsschemas in der Knochenszintigraphie bei Verdacht auf Osteomyelitis oder bei Metastasensuche — in das Dosisprogramm aufgenommen werden. In Analogie zur Tieruntersuchungsreihe sollten durch gezielten Einsatz eines Ganzkörperaktivitätszählers und einer Gammakamera Meßdaten zur Verteilung und Biokinetik des MDP sowohl im Ganzkörper als auch in Körperbereichen mit und ohne Radioaktivitätsanreicherung patientenspezifisch für Lebensalter ab 3 Monaten bis etwa 7 Jahren ermittelt werden. Ergänzt werden sollten diese Untersuchungsreihen durch Labordaten zum zeitlichen radioaktiven Abfall des Tc-99m-MDP im Blutserum und zur urinären Ausscheidung des MDP.

Zur Bestimmung des Targetvolumens epiphysärer Wachstumszonen mit Radioaktivitätsanreicherung sollten beim Patienten verzeichnungskorrigierte (Kap.4.3.1) Abmessungen aus den Knochenszintigrammen mit den biologischen Gegebenheiten an Hand vorliegender Röntgenaufnahmen verglichen werden. Die Strahlenbelastung dieser Wachstumszonen sollte sowohl unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Tieruntersuchungsreihe als auch unter der Berücksichtigung, daß möglicherweise beim Patienten größere Targetvolumina vorliegen könnten, berechnet werden.

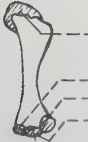
2. Knochenwachstum

Das mit Ausnahme des Schulterblattes knorpelig angelegte Extremitätenskelett verknöchert in einer typischen zeitlichen Folge teils prä- teils postnatal. Sowohl beim Menschen als auch beim Hund beginnt viel später als die Verknöcherung der Diaphyse im Röhrenknochen diejenige der Epiphysen (Tab.1, Lit.3 und Tab.2, Lit.4). Bei Mensch und Hund verläuft die

Epiphysen		
Erscheinen	Schluß	Bezeichnung
8f.M.-1.5M. 3 - 24M. 4 - 12M.	3.5-6.5a	proximale Humerusepiphysen
2.5 - 7.5a 8 - 16a 0.5 - 1a	16 - 20a 10 - 19a	distale Humerusepiphysen
7 - 16a 2 - 7a	14 - 20a	proximale Radius- und Ulnaepiphysen
5 - 11a	14 - 18a	distale Radius- und Ulnaepiphysen
0.5 - 1.5a 4 - 8a	16 - 23a 14 - 23a	proximale Femurepiphyse
2 - 10M.	13 - 20a	distale Femurepiphyse
7.5f.M.-1M.	14 - 19a	proximale Tibiaepiphysen
8f.M. - 4M. 7 - 13a	14 - 19a 17 - 20a	proximale Fibulaepiphyse
2 - 5a	14 - 20a	distale Tibiaepiphyse
2 - 9M.	13 - 18a	distale Fibulaepiphyse
0.5 - 1.5a	15 - 18a	

Lebensalter: f.M. fetaler Monat
M. Monat
a. Jahr

Tab. 1 Die Verknöcherung langer Röhrenknochen beim Menschen (Lit.3).

Epiphysen		
Erscheinen	Schluß	Bezeichnung
 2W. 2 - 4W. 3W. 7 - 9W.	11 - 12M. 6 - 7M.	proximale Humerusepiphyse distale Humerusepiphysen
 4W. 7 - 9W. 2 - 3W. 7 - 9W.	8 - 10M. 7 - 8M. 8 - 10M. 8 - 10M.	proximale Radiusepiphyse proximale Ulnaepiphyse distale Radiusepiphyse distale Ulnaepiphyse
 2 - 3W. 2W. 3W. 3W.	6 - 10M. 8 - 11M.	proximale Femurepiphyse distale Femurepiphysen
 2 - 5W. 2 - 5W. 7 - 9W. 3W. 9 - 10W. 2 - 6W.	10 - 13M. 8 - 11M. 8 - 9M.	proximale Tibiaepiphysen distale Tibiaepiphyse proximale Fibulaepiphyse distale Fibulaepiphyse
Lebensalter: W. Woche M. Monat		

Tab. 2 Die Verknöcherung langer Röhrenknochen beim Hund (Lit.4).

Weiterentwicklung des Epiphysenkerns nach dem gleichen biologischen Muster: Nach Entstehen des Epiphysenkerns wachsen

Blutgefäße in den verkalkenden Knorpel (Abb.1, Lit.5). Dieser wird allmählich zum Knochen umgewandelt. Knorpelig bleibt die Oberfläche als Gelenkknorpel sowie vorübergehend bis zum Wachstumsabschluß die zwischen Metaphyse und Epiphyse gelegene Epiphysenfuge, die erst dadurch entsteht, daß der wachsende Epiphysenkern den Epiphysenknorpel in den Bereich des Gelenkknorpels und in den des Fugenknorpels zerlegt. In den

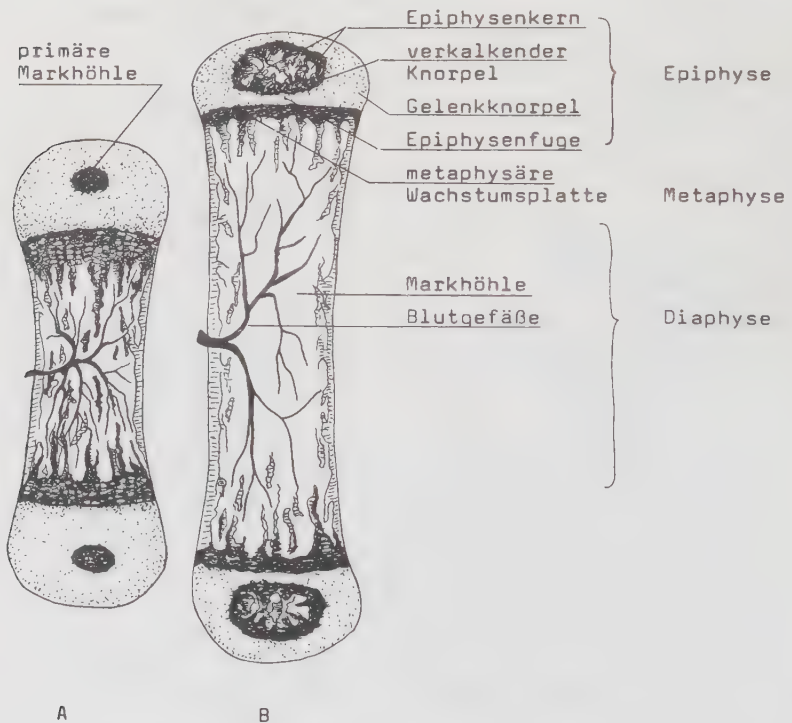
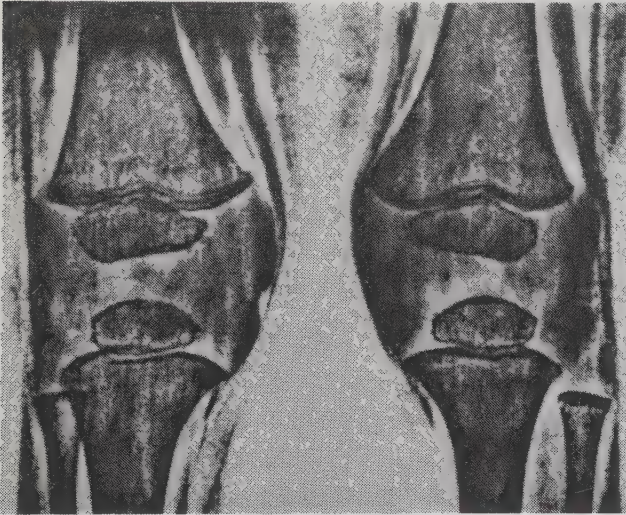
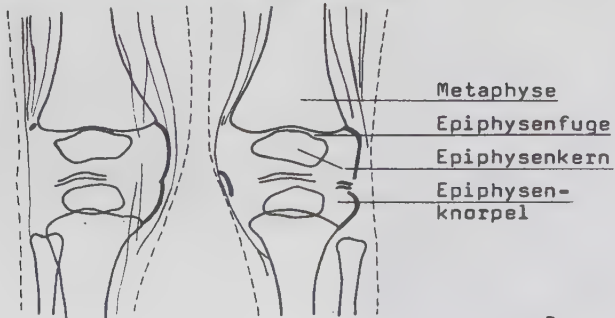


Abb. 1 Schematische Darstellung der Verknöcherung eines langen Röhrenknochens vor (A) und nach (B) Beginn der Ossifikation des Epiphysenkerns (Lit.5)

folgenden Abbildungen sind Röntgenbilder epiphysärer Bereiche des distalen Femur und der proximalen Tibia (Knieregion) sowie des proximalen Femur (Hüftregion) dargestellt (Abb.2, 3 und 4, Lit.6). Aus der zusätzlichen Skizze ist eindeutig das



A



B

Abb. 2 Röntgenaufnahme (A) und Graphik (B) einer Knieregion (frontal, Lebensalter 4 Jahre).



A

B

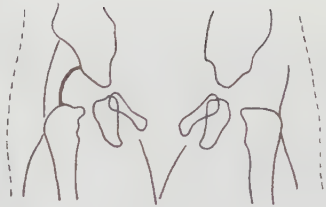


Abb. 3 Röntgenaufnahme (A) und Graphik (B) einer Hüftregion
(frontal, Lebensalter 2 Monate)



A

B

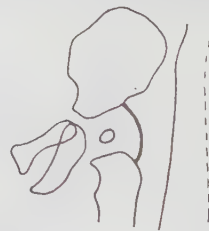


Abb. 4 Röntgenaufnahme (A) und Graphik (B) einer Hüftregion
(frontal, Lebensalter 6 Monate)

Wachsen des Epiphysenkerns in der Epiphyse mit dem Lebensalter zu erkennen. Der den Epiphysenkern umschließende Gelenkknorpel bestimmt das Wachstum der gesamten Epiphyse, der Knorpel der Epiphysenfuge ist für das Längenwachstum des Knochenschaftes und damit der Extremitäten und des gesamten Körpers verantwortlich. Mit zunehmendem Wachstum schiebt sich die metaphysäre Wachstumsplatte — der an der Metaphyse des Röhrenknochens anschließende aus dem Epiphysenknorpel entstandene neue Knochen — immer dichter an den Epiphysenkern, die Fuge wird schmaler. Mit Wachstumsabschluß sind Epiphyse und Metaphyse nahtlos zu einem Knochen verwachsen. In der Abbildung 5 (Lit. 4) ist das Fortschreiten im Zusammenschluß von Epi- und Metaphyse am Beispiel des distalen Femur beim Beagle zu sehen. Der Fugenverlauf, falls zwei Epiphysenkerne in der Epiphyse heranwachsen, ist in der Abbildung 6 am Beispiel der proximalen Tibia des rechten Hinterlaufes eines 3 Monate alten Beagles der Untersuchungsreihe dieser Arbeit gezeigt.



Abb. 5 Zusammenschluß von Metaphyse und Epiphyse des distalen Femur beim Beagle (Lebensalter 64 Tage (A), 180 Tage (B) und 3700 Tage (C), Lit. 4)



Abb. 6 Fugenverlauf zweier Epiphysenkerne (Beagle, Lebens-
alter 3 Monate)

3. Berechnung der Strahlenexposition

3.1 Formalismus bei gleichförmiger Radioaktivitätsverteilung

Ein inkorporiertes Radiodiagnostikum ruft auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften und seines spezifischen Verteilungsmusters im Organismus eine Strahlenexposition des Ganzkörpers, einzelner Organe oder Organbereiche hervor, die nach dem 'erweiterten Konzept der absorbierten Bruchteile' (Lit.1, 7, 8 und 9) folgendermaßen berechnet werden kann:

$$D_T = \sum_G \tilde{A}_G S_{T \leftarrow G} + \tilde{A}_{RK} S_{T \leftarrow GK}$$

D_T [Gy]	Energiedosis [SI-Einheit]
D_T [rd]	Energiedosis [alte Einheit], 1 rad = 0.01 Gray
G	Quellorgan
T	Targetorgan
GK	Ganzkörper
RK	Restkörper, (GK - $\sum G$)
$\tilde{A}_G$ 37 [kBq h]	kumulierte Aktivität im Quellorgan [SI-Einheit]
$\tilde{A}_G$ [μCi h]	kumulierte Aktivität im Quellorgan [alte Einheit], 1 μCi = 37 kBq
$\tilde{A}_{RK}$ 37 [kBq h]	kumulierte Aktivität im Restkörper [SI-Einheit]
$\tilde{A}_{RK}$ [μCi h]	kumulierte Aktivität im Restkörper [alte Einheit], $\tilde{A}_{RK} = \tilde{A}_{GK} - \sum_G \tilde{A}_G$
$S_{T \leftarrow G} \frac{10}{37}$ [mGy/kBq h]	'S'-Faktor [SI-Einheit], Produkt aus der Gleichgewichtsdosiskonstanten $\Delta_i \frac{10}{37}$ [G mGy/kBq h] und dem pro Gramm Masse absorbierten Bruchteil $\Phi_{T \leftarrow G}$ [1/g]
$S_{T \leftarrow G}$ [rd/μCi h]	'S'-Faktor [alte Einheit], 1 rd/μCi h = 10 mGy/37 kBq h

Die kumulierte Aktivität wird durch Integration

$$\tilde{A}_G = \int_0^{\infty} A_G(t) dt$$

ermittelt. Falls der Ablauf biokinetischer Vorgänge eines inkorporierten Radiodiagnostikums durch eine Linearkombination von Exponentialfunktionen dargestellt werden kann (Lit.1)

$$A_G(t) = A_0 F_G \sum_{\gamma=1}^n Q_{G\gamma} e^{-(t \ln 2 / T_{G\gamma})}$$

$A_G(t)$ [kBq] Radioaktivität eines Radiodiagnostikums im Quellorgan zur Zeit t nach Applikation [SI-Einheit]

$A_G(t)$ [μ Ci] Radioaktivität eines Radiodiagnostikums im Quellorgan zur Zeit t nach Applikation [alte Einheit]

A_0 [kBq] applizierte Radioaktivität zum Applikationszeitpunkt t_0 [SI-Einheit]

A_0 [μ Ci] applizierte Radioaktivität zum Applikationszeitpunkt t_0 [alte Einheit]

F $\left[\frac{\% A}{100} \right]_{t_0}$ Verteilungsfaktor des Radiodiagnostikums für das Quellorgan zum Applikationszeitpunkt t_0

$Q_{G\gamma}$ Anteil an der γ -ten Halbwertszeitkomponenten des Quellorgans, $-1 \leq Q_{G\gamma} \leq +1$

$T_{G\gamma}$ [h] effektive Halbwertszeit T_{eff} der γ -ten Komponente der Retentionsfunktion des Quellorgans,

$$1/T_{eff} = 1/T_{biol} + 1/T_{phys}$$

n Anzahl der Komponenten der Retentionsfunktion, erhält man nach Integration

$$\tilde{A}_G = \frac{A_0}{\ln 2} F_G \sum_{G,\gamma}^n Q_{G\gamma} T_{G\gamma}$$

Die Größen A_0 , F_G , $Q_{G\gamma}$ und $T_{G\gamma}$ sind experimentell zu ermitteln.

Die 'S'-Faktoren liegen für den 70 kg Reference Man tabelliert vor (Lit.9). Dieser Faktor wird bestimmt durch den Anteil der Energie E_i der i -ten Strahlungskomponente, der auf Grund der Wechselwirkungsprozesse der Strahlungskomponenten mit dem biologischen Material in diesem absorbiert wird und dadurch zur Strahlenexposition beiträgt. Der tabellierte 'S'-Faktor setzt sich additiv zusammen:

$$S_{T \leftarrow G} = S_{T \leftarrow G}^{np} + S_{T \leftarrow G}^p,$$

es werden nicht durchdringende Strahlungskomponenten — β^- , β^+ - Teilchen, Auger- und Konversionselektronen, Röntgenfluoreszenzstrahlung der Energie $E \leq 10$ keV — (np) und durchdringende Strahlungskomponenten — Photonen der Energie $E > 10$ keV — (p) des Radionuklids berücksichtigt. Es gilt

$$S_{T \leftarrow G}^{np} = \sum_i \Delta_i^{np} \phi_{T \leftarrow G, i}^{np}$$

$$S_{T \leftarrow G}^p = \sum_i \Delta_i^p \phi_{T \leftarrow G, i}^p$$

Δ_i [g rd/ μ Ci h] Gleichgewichtsdosiskonstante [alte Einheit]

$\phi_{T \leftarrow G, i}^{np}$ [1/g] } spezifischer absorbiertes Bruchteil: Anteil
 $\phi_{T \leftarrow G, i}^p$ [1/g] } der von einem Quellorgan emittierten mittleren Energie der Strahlungskomponenten i, der im Targetvolumen absorbiert wird

Zur Berechnung des spezifischen absorbierten Bruchteils wird nach einem Schema verfahren, das folgende Voraussetzungen zur Grundlage hat (Lit.7, 10):

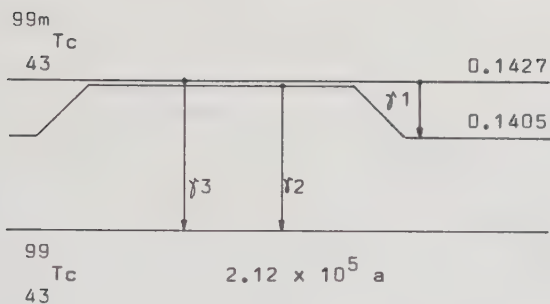
- I Gleichförmige Radioaktivitätsverteilung im Ganzkörper oder in einzelnen Organen.
- II Das biologische Material ist homogen und von konstanter Dichte. Es werden drei mittlere Dichten, die Lunge mit 0.3 g/cm^3 , den Knochen mit 1.5 g/cm^3 und den Körper ohne Lunge und ohne Knochen mit 1.0 g/cm^3 repräsentierend, berücksichtigt.
- III Die Abmessungen der Organe selbst und deren Lage zueinander sind standardisiert.

Da die mittlere absorbierte Energiedosis von dem zur Berechnung des absorbierten Bruchteils zugrunde gelegten biologi-

schen Modell mitbestimmt wird, wurden nach der Monte Carlo-Technik systematisch für im Phantom verteilte γ -Strahler – im Energiebereich zwischen 10 keV bis 4 MeV – die Photonenenergien, die in einem vorgegebenen Targetvolumen des Phantoms absorbiert werden, berechnet. Auflistungen der spezifischen absorbierten Bruchteile liegen für den 70 kg Reference Man (Lit.11), für den 52 kg Japanese Adult (Lit.12) – und um den Entwicklungsstufen des Kindes gerecht zu werden – für Phantome vor, die dem Neugeborenen, dem 1-, 5-, 10- und dem 15-jährigen Kind entsprechen (Lit.13, 14, 15, 16, 17).

3.2 Formalismus bei ungleichförmiger Radioaktivitätsverteilung

Da absorbierte Bruchteile nur für feste Organkonfigurationen vorliegen, im Fall des Tc-99m-MDP jedoch durch zusätzliche Gebiete mit Anreicherungen im Organ Skelett eine atypische Quellverteilung gegeben ist, wird die skelettale Strahlenexposition stufenweise berechnet. Nach obiger Formel (Kap.3.1) wird die Strahlenexposition auf Grund des Radioaktivitätsuntergrundes im Organ Skelett berechnet, die Strahlenexposition der Bereiche mit erhöhter Radioaktivität jedoch unabhängig von der Verteilung des MDP im Körper nach einem Schema, das am Beispiel von Massekugeln demonstriert werden kann. Dazu werden in der Abbildung 7 das Zerfallsschema des Tc-99m dargestellt und die zur Berechnung der Strahlenexposition notwendigen kernphysikalischen Daten (n_i , E_i , Δ_i) aufgeführt (Lit.18). Neben der 140-keV- γ -Strahlungskomponenten treten wegen interner Konversion beim Zerfall des Tc-99m Konversionselektronen, Röntgenfluoreszenzstrahlung und Augerelektronen auf. Die Augerelektronen werden im μm -Bereich absorbiert, in einem 1g schweren kugelförmigen Häufungsbereich der Dichte 1 g/cm^3 somit zu



Strahlungs- komponenten	Mittlere Anzahl / Zerfall	Mittlere Energie E_i [MeV]	Gleichgewichts- dosiskonstante Δ_i [g rd/uCi h]
Gamma 1	0.0000	0.0021	0.0000
M Int Kon Elekt	0.9860	0.0016	0.0035
Gamma 2	0.8787	0.1405	0.2630
K Int Kon Elekt	0.0913	0.1194	0.0232
L Int Kon Elekt	0.0118	0.1377	0.0034
M Int Kon Elekt	0.0039	0.1400	0.0011
Gamma 3	0.0003	0.1426	0.0001
K Int Kon Elekt	0.0088	0.1215	0.0022
L Int Kon Elekt	0.0035	0.1398	0.0010
M Int Kon Elekt	0.0011	0.1422	0.0003
K Alpha-1 X-Ray	0.0441	0.0183	0.0017
K Alpha-2 X-Ray	0.0221	0.0182	0.0008
K Beta-1 X-Ray	0.0105	0.0206	0.0004
KLL Auger Elekt	0.0152	0.0154	0.0005
KLX Auger Elekt	0.0055	0.0178	0.0002
LMM Auger Elekt	0.1093	0.0019	0.0004
MXV Auger Elekt	1.2359	0.0004	0.0011

Abb. 7 Zerfallsschema und kernphysikalische Daten des Tc-99m
(Lit.18)

100 %, die 140-keV-Konversionselektronen zu etwa 99 % (Verluste an der Oberfläche auf Grund der Reichweite von $\leq 0.4\text{mm}$),

die (18 - 21)- keV- Röntgenfluoreszenzstrahlung zu 20% und die 140- keV- γ - Strahlungskomponente zu 1 % (Lit.19). Für kleinere Volumina verschiebt sich dieser Wert entsprechend dem Verhältnis des betrachteten Oberflächengrenzvolumens zum Gesamtvolumen einer Massekugel zu niedrigeren Absorptionswerten der erwähnten Strahlungskomponenten. Es wird nur noch ein Bruchteil absorbiert, der von Interesse ist, sobald meßtechnisch die Möglichkeit gegeben ist, Häufungsbereiche des Tc-99m-MDP im Mikrobereich nachzuweisen und ihre Abmessungen zu bestimmen. In Abbildung 8 ist für Häufungsbereiche ab 1 g am Beispiel verschieden schwerer Massekugeln der Dichte 1 g/cm^3 und 'soft tissue' - Zusammensetzung (Lit.20) sowie einer Radioaktivitätskonzentration von 0.37 kBq/g (0.01 uCi/g) der prozentuale Anteil der beteiligten Strahlungskomponenten an der Gesamtdosis dargestellt. Es ist zu erkennen, daß die Strahlenexposition in Abhängigkeit vom zunehmenden Gewicht der Massekugeln im wesentlichen auf die γ - Strahlungskomponente zurückzuführen ist, bedingt durch höhere Absorptionswerte in größeren Massen.

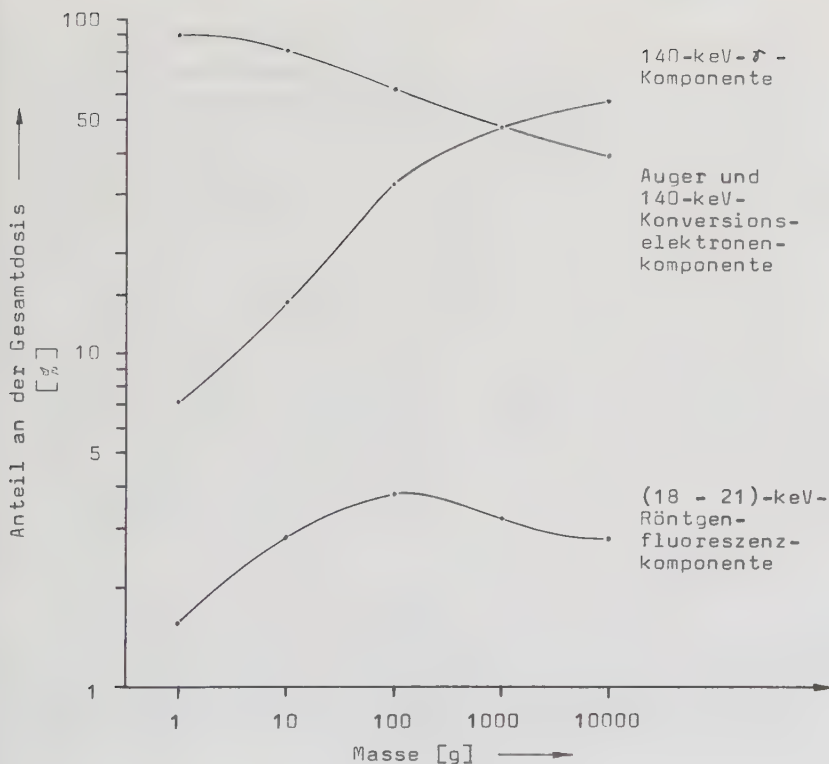


Abb. 8 Prozentualer Anteil der Strahlungskomponenten des Tc-99m an der Gesamtdosis von Massekugeln der Dichte 1 g/cm^3 , einer Radioaktivitätskonzentration von 0.37 kBq/g ($0.01 \text{ }\mu\text{Ci/g}$) und 'soft tissue' Zusammensetzung (Lit.20)

3.2.1 Modell in Anlehnung an epiphysäre Wachstumszonen

Befindet sich in einer Massekugel mit gleichförmiger Radioaktivitätsverteilung – in Anlehnung an Kameraaufnahmen von Fugenbereichen – eine Schicht erhöhter Radioaktivitätskonzentration, so ist die Strahlenexposition in dieser Zone im wesentlichen bedingt durch die Auger- und Konversionselektronenkomponenten, sofern die Schichtdicke im mm-Bereich liegt. Am Beispiel einer 10 g Massekugel mit einer Radioaktivitätskonzentration von 37 kBq/g (1 μ Ci/g) ergibt sich für eine 2 mm dicke Mittenschicht mit einer Radioaktivitätskonzentration von 370 kBq/g (10 μ Ci/g) die Strahlenexposition auf Grund der Untergrundaktivität der Massekugel zu 0.4 mGy (40 mrd), auf Grund der zusätzlichen Auger- und Konversionselektronenkomponenten in der Schicht zu 28.7 mGy (2870 mrd), insgesamt 29.1 mGy (2910 mrd) unter Vernachlässigung der γ -Strahlungskomponenten. Diese Komponente läßt sich, wenn man sich die 370 kBq/g (10 μ Ci/g) der Mittenschicht in der Mitte der Massekugel als Punktquelle konzentriert vorstellt, abschätzen. Die Mittenschicht wird maximal mit weiteren 0.8 mGy (80 mrd) belastet, die Massekugel mit 7.4 mGy (740 mrd). Insgesamt ergeben sich Werte der Strahlenexposition für den Untergrund der Anreicherungszone zu 10.9 mGy (1090 mrd), für die Zone selbst zu 29.9 mGy (2990 mrd), ein Verhältnis von 2.74..

Diese Strahlenexpositionswerte ergeben sich rein rechnerisch aus tabelliert vorliegenden absorbierten Bruchteilen für Massekugeln ab 1 g bis 100 g (Lit.20). Diese absorbierten Bruchteile weisen 'Rundungsfehler' auf Grund des angewandten Rechenverfahrens bis zu 20 % auf. Am Beispiel der Modellfuge kann somit die Strahlenexposition des gesamten Bereiches auf 5 % errechnet werden, auf weniger als 5 %, falls die Untergrundkonzentration von Anreicherungsgebieten des kindlichen Skeletts geringer ist, als im Modell angenommen wurde.

4. Apparativer Teil - Gerätebeschreibung und Gerätedaten

4.1 Szintillationsspektrometer

Der geometrische Aufbau des Szintillationsspektrometers ist in Abbildung 9 schematisch dargestellt. Zwei auf Photomultiplier aufge kittete 3" x 5" NaJ(Tl)- Szintillationskristalle (Harshaw Chemie) sind axialsymmetrisch in einem Bleihaus aufgebaut. Der Abstand zueinander kann mit Drehmotoren je nach den Erfordernissen variiert werden. Zentral zwischen den beiden Kristallen befindet sich der Probenhalter, der während der Messung gedreht werden kann. Das Szintillationsspektrometer wird zur Bestimmung der Zählrate der applizierten Radioaktivität und zur Bestimmung von Urin-, Serum-, Organ- und Knochenprobenzählraten eingesetzt. Gemessen wird die Zählrate im 140 keV-Photoabsorptionspeak des Tc-99m. Der Zählratenuntergrund beträgt für den Photopeak 150 cpm.

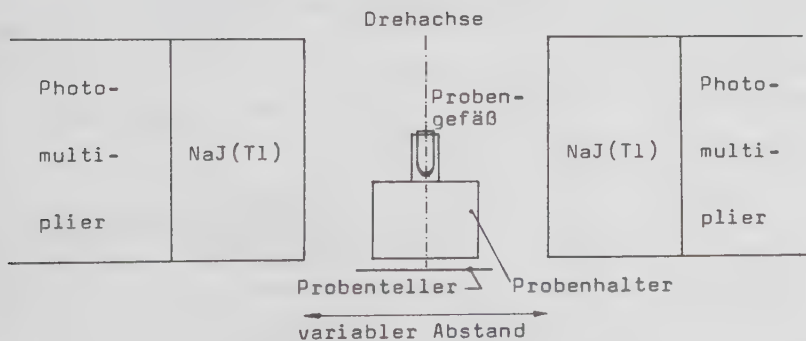


Abb. 9 Schematische Darstellung des Szintillationsspektrometers

4.1.1 Reproduzierbarkeit von Meßdaten

Um Totzeitprobleme bei der Zählratenbestimmung der erwähnten Proben zu vermeiden, wurde mit drei verschiedenen Kristallabständen, definiert durch Rasterstellung 0/0, 50/50 und 100/100 der Drehmotoren, gemessen. Die Umrechnungsfaktoren betragen

für das	0/0-	auf das	50/50- Raster	3.161 ± 0.009
für das	0/0-	auf das	100/100- Raster	6.978 ± 0.015
für das	50/50-	auf das	100/100- Raster	2.208 ± 0.005 ,

gemessen im Mittenstandard zwischen den Kristallen. Die Reproduzierbarkeit einer Messung ist im Bereich von ± 0.5 cm um den Mittenstandard gewährleistet.

4.1.2 Kalibrierung der Probenmessgefäße

Eine quantitative Zählratenbestimmung von Proben verschiedener Volumina erfordert kalibrierte Probenmessgefäße (Abb.10).

Standard-, Serum-
und Urinproben:

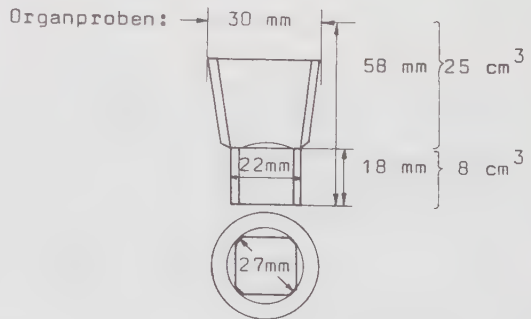
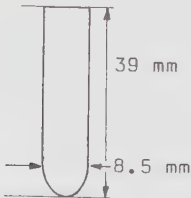


Abb. 10 Verwendete Probenmessgefäße

Probenzählrate und Füllhöhe des Probenmeßgefäßes für Standard-, Serum- und Urinproben sowie des Organprobengefäßes sind linear. Beim Organprobengefäß beträgt der geometriebedingte Zählratenverlust für den kleinstmöglichen Kristallabstand von 13 cm (0/0-Raster) bis 4.5 cm Füllhöhe pro cm 1 %, ab 4.5 cm pro cm 3.5 % der Gesamtzählrate der Probe.

4.1.3 Knochenproben

Knochen werden aus Geometrie Gründen im Mittenstandard des Szintillationsspektrometers drehend ausgezählt und diese Zählrate mit der Summe der Zählraten einzelner Knochenschnitte im mm-Bereich des gleichen Knochens unter Berücksichtigung von Sägeverlusten verglichen. Es kann so der Absorptionsanteil der γ -Strahlungskomponenten im Knochen nahezu eliminiert werden und auf Grund der sehr ähnlichen geometrischen Verhältnisse sowohl beim Auszählen eines Knochenschnittes (Schnittflächen parallel zu den Flächen der Szintillationskristalle, Mittenstandard) als auch bei der Bestimmung der applizierten Aktivität die Knochenzählrate direkt mit der Zählrate der applizierten Aktivität verglichen werden.

4.2 Ganzkörperaktivitätszähler

Der zur Erfassung der Radioaktivitätsverteilung entlang der Körperlängsachse eingesetzte Ganzkörperaktivitätszähler ist in Abbildung 11 schematisch dargestellt (Lit.21). Der Patient wird auf einer Liege mit einstellbarer Geschwindigkeit durch ein

feststehendes Detektorsystem bewegt. Es sind je zwei 6" x 4" NaJ(Tl)-Szintillationskristalle oberhalb und unterhalb der Liege montiert (Abb.12). Gemessen wird die Zählrate im 140 keV-Photoabsorptionspeak des Tc-99m. Die Energieauflösung $\Delta E/E$ liegt für alle NaJ(Tl)-Kristalle zwischen 25 % und 30 %.

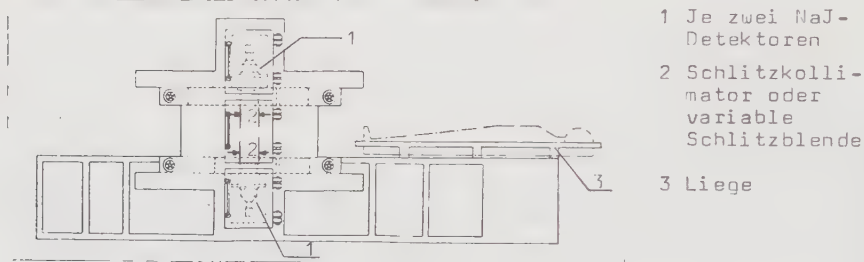


Abb. 11 Schematischer Längsschnitt durch den Ganzkörperaktivitätszähler (Lit.21)

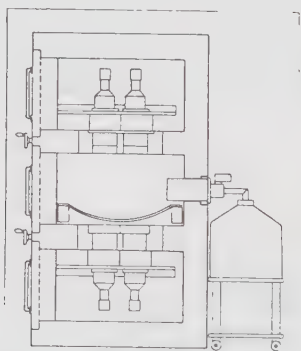


Abb. 12 Detektoranordnung des Ganzkörperaktivitätszählers (Lit. 21)

Die Patienten wurden mit fokussierenden Schlitzkollimatoren (Abb.13) untersucht, da mit diesen Kollimatoren eine geometrische Auflösung von 5 cm für die 140 keV-Photoabsorptionslinie des Tc-99m in Körperlängsrichtung erzielt wird. Bei Applikation von etwa 300 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht treten bei den Untersuchungen mit Schlitzkollimatoren Totzeiten bis zu 5 % auf. Da der erwachsene Hund im Vergleich zu den untersuchten Patienten sofort nach Applikation bis 3.5 fach mehr Radioaktivität in die Blase ausscheidet, die erste Ganzkörperuntersuchung nach Applikation aber die gesamte im Körper verteilte Radioaktivität erfassen soll, wurde die Untersuchungsreihe mit dem Hund zur Vermeidung von Totzeitproblemen mit 1.4 cm breit eingestellten Schlitzblenden durchgeführt. Die Ansprechwahrschein-

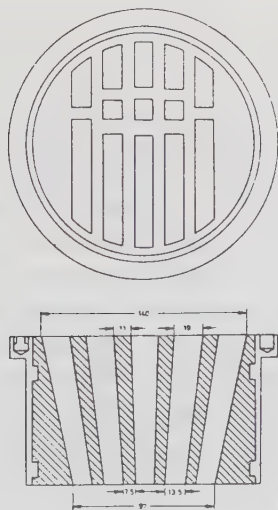


Abb. 13 Fokussierender Schlitzkollimator des Ganzkörperaktivitätszählers (Lit. 21)

lichkeit fällt mit zunehmendem Körpergewicht, gemessen am 0.5 ml Standard, für 23 kg Körpergewicht auf 92 % des Standardwertes.

Für Knochenproben und Standard, deren Zählraten unter dem Szintillationsspektrometer und unter dem Ganzkörperaktivitätszähler bestimmt wurden, besteht ein linearer Zusammenhang der Meßdaten beider Apparaturen. Die Organprobendaten streuen um ± 20 %, bedingt durch die Nachweisgrenze des Ganzkörperaktivitätszählers. Der Radioaktivitätsanteil von Organproben wurde daher am Szintillationsspektrometer bestimmt.

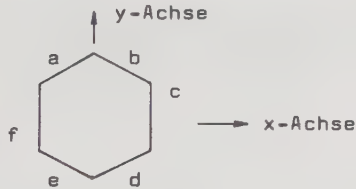
4.3 Gammakamera

Die lokale Verteilung des Tc-99m-MDP im Skelett wird bei Patienten mit einer Gammakamera (Ohio Nuclear Model 14 W 11013 Serie 23) mit Parallellochkollimator erfaßt, in der Untersuchungsreihe mit dem Hund mit einer Tier-Gammakamera (Nuclear Chicago PHO/Gamma HP) mit Pinholekollimator. Das Kamerabild (ROI-Bild) ist die Projektion einer räumlich ausgedehnten Quelle in eine Ebene. Bei Aufnahmen in Rücken- oder Bauchlage kann die Ausdehnung einer Quelle in Körperlängs- und Körperquerrichtung erfaßt werden. Dabei müssen sowohl die Verzeichnung der Kamera als auch die Abbildung einer endlich ausgedehnten Quelle durch ein Kamerasystem beachtet werden.

4.3.1 Verzeichnung der Kamera

4.3.1.1 Patientenkamera

Die y-Achse der Skizze entspricht der Körperlängsachse. Das ROI-Bild ist in der y-Achse um 16 %, im Mittenbereich (c-,f-Seiten) der Kamera um 20 % gestaucht, bezogen auf den



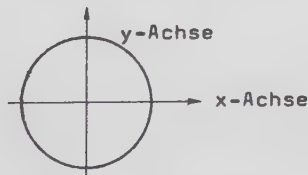
x-Achsenumrechnungsfaktor. Die Umrechnungsfaktoren des ROI-Bildes in die natürliche Größe sind

für die x-Achse: ROI-Abmessung $\times$ 2.62

für die y-Achse: ROI-Abmessung $\times$ 3.03 .

4.3.1.2 Tierkamera

Die y-Achse der Skizze entspricht der Körperlängsachse. Sie ist, gemessen am Umrechnungsfaktor für die x-Achse, um 12 % gestreckt.



Die Umrechnungsfaktoren des ROI-Bildes in die natürliche Größe sind

- für die x-Achse: ROI-Abmessung $\times$ 2.52
- für die y-Achse: ROI-Abmessung $\times$ 2.29 .

Die Umrechnungsfaktoren der Koordinaten wurden über flächenbelegende Teströhrchen (15 mm Länge, 1 mm Durchmesser, Tc-99m Standard) durch Abstandsmessung in den Radioaktivitätsmaxima des Szintigramms der Teströhrchen ermittelt.

4.3.2 Abbildung einer endlich ausgedehnten definierten Quelle (Patienten- und Tiergammakamera)

In Abbildung 14 sind schematisch die Kameraaufnahmen einer endlich ausgedehnten radioaktiven Quelle sowie dreier in räumlicher Ausdehnung und Radioaktivitätsmenge gleicher Quellen, die geometrisch gerade noch aufgelöst werden, unter Berücksichtigung der Umrechnungsfaktoren der verwendeten Kamera dargestellt. Die x/y- Koordinaten des Teströhrchens - Länge x und Durchmesser y - werden bei der Kameraaufnahme auf Grund der Winkeldivergenz des verwendeten Kollimators erheblich verfälscht. Entsprechend den Farbabstufungen des Szintigramms (Abb.14 und Kap. 5.5.3) wird 1 mm um den Faktor 2 (Patientengammakamera, 45 Teströhrchen, Abstand vom Objektträger 1 cm) bzw. um den Faktor 3.2 (Tiergammakamera, 137 Teströhrchen, Abstand vom Objektträger 30 cm) verbreitert dargestellt, Farbskala Weiß/Gelb des ROI-Bildes. Liegt einem Szintigramm eine ausgedehnte Quelle von 1.5 cm zugrunde, kann bei beiden Kamerasystemen davon ausgegangen werden, daß die tatsächliche geometrische Abmessung zwischen rotem und blauem Farbbereich des Szintigramms liegt. Die

geometrische Auflösung der Patienten- und der Tiergammakamera ist 1.5 cm. Die Erfassung der einem Szintigramm zugrunde liegenden Radioaktivitätsverteilung wird im Kapitel Auswerteverfahren (Kap.5.5.3) beschrieben.

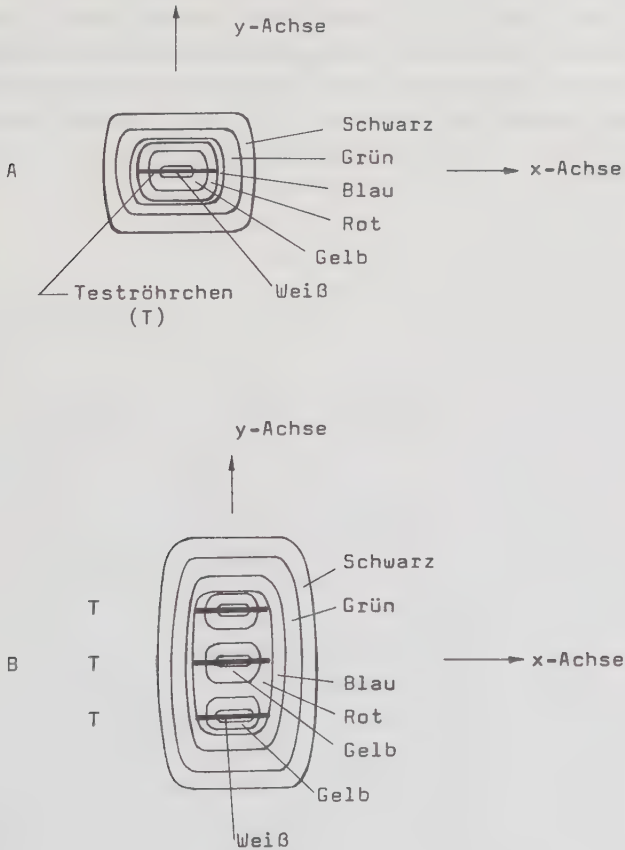


Abb. 14 ROI-Bild eines (A) und dreier (B) Teströhrchen
(natürliche Größe, Patientengammakamera - Bezug:
DIN- A4 Format)

4.4 Reaktor

Der Calciumgehalt von Knochenproben wird aktivierungsanalytisch bestimmt. Zur Verfügung stehen der Triga HD II - Reaktor des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg (Neutronenfluß $10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) sowie ein automatisierter Meß- und Auswerteplatz (γ -Spektrometer mit Ge-Li-Bohrlochkristall als Detektor). Die Bestrahlung der Proben erfolgt mit thermischen Neutronen (fester Bestrahlungsort im Reaktorcore, Rohrpostbeschickung) bei konstanter Reaktorleistung.

5. Methodik

5.1 Herstellung des Radiodiagnostikums

Das Präparat wird in Kitform bezogen. Es besteht aus einer Mischung von Di- Natrium- Methylendiphosphonat (MDP) und zweiwertigem Zinnchlorid in lyophilisierter Form. Durch Zugabe einer mit Tc-99m markierten Pertechnetatlösung entsteht nach Reduktion des Technetiums der knochenaffine Tc-99m-MDP- Komplex, der sofort nach Herstellung i.v. appliziert wird.

5.2 Applikationsmethode

Die Radioaktivitätsmenge A der fertiggestellten Spritze wird in einer Ionisationskammer bestimmt und auf 5 % Genauigkeit in mCi (alte Einheit) angegeben ($1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$, Richtlinie 11.1 MBq/kg Körpergewicht). Bei der Applikation treten Verluste auf – in Spritze und Kanüle verbleibt eine Restaktivität. Für die Untersuchungen ist jedoch die genaue Kenntnis der applizierten Radioaktivität A_0 [MBq] erforderlich. Es wird daher folgendermaßen verfahren: Durch Herstellen eines Standards – 0.1 ml des Präparates werden auf 100 ml verdünnt und die Zählrate verschiedener Proben (0.1-, 0.2-, 0.5- und 1 ml) im Szintillationsspektrometer (Kap.4.1) ermittelt – kann unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichtes des Präparates, des Verdünnungsfaktors und des Applikationsgewichtes (Wägung der Spritze vor und nach Applikation) die Zählrate der applizierten Radioaktivitätsmenge A_0 [cpm] angegeben werden ($\pm 2 \%$). Bei allen Applikationen wird die Zählrate der in Spritze und Kanüle verbliebenen Restaktivität bestimmt. Die Summe beider Zählraten (Rest- und applizierte Aktivität) ent-

spricht der hergestellten Aktivität A [MBq] . Daraus ergibt sich der Bezug

$$2.12 \times 10^6 \text{ cpm} \triangleq 1 \text{ MBq}$$

Da der Fehler bei der Zählratenbestimmung wesentlich geringer ist als die Ablesegenauigkeit an der Ionisationskammer, wird bei Abweichungen vom linearen Verlauf Bezug genommen auf die der Zählrate entsprechenden Radioaktivität A_0 [MBq] .

5.3 Patienten und Tieruntersuchungsreihe

In den folgenden Tabellen (Tab.3 und 4) sind sowohl die untersuchten Patienten mit Bemerkungen zum Befund aufgeführt als auch die Hunde der Tieruntersuchungsreihe zusammengestellt. Die Wahl der jungen Hunde wurde unter dem Gesichtspunkt des skeletalen Entwicklungsstadiums getroffen, das etwa dem mittleren Alter der untersuchten Kinder gleichen sollte.

Alter [Jahr/Monat/Woche]	Gewicht [kg]	Szintigramm -Sk.Befund-	Bemerkungen zum Befund
0 / 3 / 0	5.9	path.	Erhöhte MDP- Speicherung im Thorax (links seit- lich), Operationsfolge
0 / 6 / 3	6.2	Sk.o.B.	
0 / 10 / 3	9.5	Sk.o.B.	
2 / 1 / 2	11.0	Sk.o.B.	
2 / 3 / 0	12.6	Sk.o.B.	
2 / 11 / 0	15.2	Sk.o.B.	
3 / 3 / 2	11.5	path.	Erhöhte MDP- Speicherung im Schädel (frontal) und in der Lendenwirbelsäule
3 / 6 / 0	16.1	Sk.o.B.	
5 / 7 / 0	17.7	Sk.o.B.	
5 / 10 / 2	21.0	Sk.o.B.	
6 / 0 / 0	22.0	Sk.o.B.	Pathologischer Prozeß im Schädel (rechts) - nicht im Szintigramm zu sehen
6 / 3 / 2	17.5	path.	Erhöhte MDP- Speicherung in der Iliasakralfuge (links) sowie verminder- te in der Lendenwirbel- säule
7 / 2 / 2	22.9	path.	Pathologischer Herd in der linken Tibia (Dia- physenmitte)

Tab. 3 Untersuchte Patienten mit Angabe zum Skelettbefund
(Sk.Befund) - Sk.o.B. Skelett ohne Befund und
path. Skelett pathologisch

Name	Alter	Gewicht	Alter *
	[Jahr/Monat/Woche]		[Jahr/Monat/Woche]
Alpha	0 / 2 / 3	3.7	3 / 2 / 2
Echo	0 / 3 / 3	3.7	4 / 4 / 3
Delta	0 / 3 / 3	4.5	4 / 4 / 3
Golf	0 / 5 / 0	4.1	5 / 9 / 2
Charlie	1 / 6 / 2	9.7	18 / 0 / 0
Foxtrott	1 / 6 / 2	11.7	18 / 0 / 0
Bravo	1 / 9 / 3	10.5	20 / 0 / 0

Tab. 4 Untersuchte Hunde (Beagle) — Alter *, das dem skelet-
talen Entwicklungsstadium des Hundes entsprechende
Lebensalter des Menschen

5.4 Untersuchungsmethode

Ganzkörperaktivitätszähler und Gammakamera werden bis 24 Stunden nach Applikation (h p.Appl.) kombiniert eingesetzt. Erst die Meßergebnisse beider Geräte ermöglichen es, die weiter oben erwähnten dosisrelevanten Daten (Kap.3.1) experimentell zu ermitteln. Die Untersuchungsmethode wurde unter dem Gesichtspunkt der geringstmöglichen Belastung der Kinder ausgearbeitet und der Einsatz beider Geräte auf das Minimum reduziert. Unbedingt erforderlich ist die Aufnahme mit dem Ganzkörperaktivitätszähler noch vor jeglicher urinärer Ausscheidung, durch die die A_0 -Verteilung des Tc-99m-MDP entlang der Körperlängsachse erfaßt wird (Profil), sowie eine Aufnahme 24 h p.Appl., aus der für alle Lebensalter der untersuchten Kinder ab 3 Monaten bis zu 7 Jahren die Bereiche mit Radioaktivitätsanreicherung eindeutig hervorgehen. Wegen anfänglich hohen Radioaktivitätsge-

halts in Weichteil- und Muskelgewebe können Kameraaufnahmen frühestens ab 2 h p.Appl. gemacht werden. Diese werden 6 h und 24 h p.Appl. wiederholt. In Hinblick auf das Auswerteverfahren muß jeweils der ganze Körper aufgenommen werden, das sind für Kinder ab 2 Jahren 5 Aufnahmen (Schädel/Schulter, Schulter/Thorax, Bauch/Becken, Knie- und Fußbereich), bis zu 2 Jahren Lebensalter sind 2 oder 3 Aufnahmen zur Darstellung des Ganzkörpers ausreichend. In der Tieruntersuchungsreihe wird analog verfahren, jedoch vor der 2. Kameraaufnahmenreihe (je 3 Aufnahmen) ein weiteres Profil am Ganzkörperaktivitätszähler aufgenommen. Neben den Untersuchungen mit Ganzkörperaktivitätszähler und Gammakamera werden am Szintillationsspektrometer der zeitliche Abfall des Tc-99m-MDP im Blutserum und die urinäre Ausscheidung bestimmt (Patienten, Tieruntersuchungsreihe). Weiterführend werden in der Tieruntersuchungsreihe die Organverteilung 2-, 6- und 24 h p.Appl. ermittelt und die Radioaktivitätsverteilung über die langen Röhrenknochen der Extremitäten von Vorderlauf und Hinterlauf einer Körperseite (Szintillationsspektrometer, Ganzkörperaktivitätszähler) bestimmt. Von den Röhrenknochen der anderen Körperseite werden an Hand von Aufnahmen mit einem Computertomographen (CT) - 4 mm Schichtdicke, senkrecht zur Knochenlängsachse gelegt - die Dichteverteilung entlang der Knochenlängsachse untersucht. Im Rahmen von Probeläufen des gerade installierten Reaktors (Triga HD II) konnte außerdem von einem jungen und einem erwachsenen Hund die Calciumverteilung in Abhängigkeit von der MDP-Verteilung in den oben erwähnten Röhrenknochen aufgenommen werden.

5.5 Auswerteverfahren

5.5.1 Labordaten

5.5.1.1 Blutserum

Zur Bestimmung des effektiven Radioaktivitätsabfalls im Blutserum werden die Blutproben zentrifugiert und die Zählrate des Serums im Szintillationsspektrometer bestimmt (Patient, Tieruntersuchungsreihe). Über Zählratenvergleich der auf Entnahmzeitpunkt korrigierten Zählrate der Serumprobe und der Zählrate der applizierten Aktivität kann der Anteil an der applizierten Aktivität $F [\% A_0/100]$ für jede Probe errechnet werden. Auf eine Maßeinheit normiert, können bei Auftragung der errechneten Radioaktivität gegen die Zeit nach Applikation – in halblogarithmischem Maßstab – die am Abfall der Radioaktivität im Blutserum beteiligten γ effektiven Halbwertszeitkomponenten T_{GV} durch sukzessive graphische Elimination der jeweils längsten Komponente ermittelt werden, falls der Radioaktivitätsabfall im Serum durch eine Überlagerung von Exponentialfunktionen beschrieben werden kann. Weiterhin ist es möglich, durch Extrapolation der beteiligten Komponenten auf den Applikationszeitpunkt t_0 anzugeben, wieviel der applizierten Radioaktivität mit welcher effektiven Halbwertszeit abfällt, die Q_{GV} .

5.5.1.2 Urinproben

Zur Bestimmung der urinären Ausscheidung des MDP wird beim Patienten der Urin über zwei Zeitspannen von (0-3) h p.Appl. und (3-6) h p.Appl. gesammelt, in der Tieruntersuchungsreihe wird der Urin zu verschiedenen Zeiten nach Applikation bis zu

12 mal über Katheder entnommen. Die jeweilige Urinprobe wird auf 100 ml aufgefüllt, die Zählrate von Teilproben bestimmt, auf die Gesamtmenge und auf Applikationszeitpunkt korrigiert. Durch Zählratenvergleich mit der Zählrate der applizierten Radioaktivität zum Applikationszeitpunkt kann so die bis zu den verschiedenen Zeiten nach Applikation ausgeschiedene Menge MDP quantitativ angegeben werden. Bei Auftragung des ausgeschiedenen MDP gegen die Zeit nach Applikation – in halblogarithmischem Maßstab – werden die an der Ausscheidung beteiligten biologischen Halbwertszeitkomponenten des Ganzkörpers bzw. der Niere nach der gleichen Methode wie in Kapitel 5.5.1.1 angegeben ermittelt.

5.5.1.3 Organproben

Von den zu verschiedenen Zeiten nach Applikation entnommenen Organen und Muskelproben der Tiere werden von je 5 Teilproben eines Organs oder Muskelbereiches die Zählrate im Szintillationsspektrometer bestimmt und über Zählratenvergleich mit der auf Entnahmezeitpunkt korrigierten Zählrate der applizierten Radioaktivität der Radioaktivitätsanteil pro Organ oder pro Gramm Organ bzw. Gramm Muskelprobe ermittelt. Alle Proben werden nach der Zählratenbestimmung bei 120 °C getrocknet.

5.5.1.4 Knochenproben

Der Anteil der Knochenaktivität an der applizierten Aktivität kann nach der in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Methode unter Be-

rücksichtigung der Korrektur auf Entnahmezeitpunkt quantitativ angegeben werden. Die Knochenproben werden wie die Organproben getrocknet.

5.5.2 Ganzkörperaktivitätszähler

In kontinuierlicher Folge äquidistanter Schritte Δx aufgenommen, gibt das Ganzkörperaktivitätszählerprofil die Verteilung des Tc-99m-MDP entlang der Körperlängsachse wieder. Die Abmessung der Körperlängsachse ist gegeben durch

$$l = \sum_{i=0}^n \Delta x_i$$
, die integrale Zählrate entlang der Körperlängsachse durch
$$I = \int_{x_0}^{x_n} dx$$
. Diese Zählrate ist, noch vor jegli-

cher urinärer Ausscheidung aufgenommen und zerfallskorrigiert, ein Maß für die applizierte Radioaktivität. Die Radioaktivität eines Körperabschnittes oder Bereiches senkrecht zur Körperlängsachse ist durch die integrale Zählrate über den x -Abschnitten gegeben, durch die der interessierende Körperbereich in Körperlängsrichtung definiert ist. Ein weiteres Profil, z.B. 24 h p.Appl. aufgenommen, ermöglicht es, die effektive Halbwertszeit des Tc-99m-MDP patientenspezifisch oder in der Tieruntersuchungsreihe für den jungen und erwachsenen Hund sowohl für den Ganzkörper als auch von Körperbereichen zu bestimmen. Die effektive Halbwertszeit des Ganzkörpers (T_{GK}) ist ein Maß für die urinaire Ausscheidung und kann durch Laboruntersuchungen des Urins – besonders im Tierversuch – erhärtet werden. Wird die effektive Halbwertszeit von n Körperbereichen bestimmt, muß gelten

$$T_{GK} = \sum_{G, V} F_G Q_{GV} T_{GV} \quad G = 1, \dots, n.$$

Falls für einen Körperbereich eine Zeitkomponente ermittelt wird, die über der physikalischen Halbwertszeit des Tc-99m liegt und damit keine effektive Halbwertszeit mehr darstellt, ist dies ein Anhaltspunkt für Anreicherungs Vorgänge in diesem Bereich. Die Anstiegsphase kann erst aus der Kombination von Ganzkörperaktivitätszählerprofilen und den Gammakameraaufnahmen 2-, 6- und 24 h p.Appl. ermittelt werden (Kap.5.5.4).

Das Auftreten von Bereichen mit Radioaktivitätsanreicherung (Peak) ist gekoppelt mit einer Untergrundsverteilung. Durch Trennung von Peak und Untergrund zu verschiedenen Aufnahmezeiten können Aussagen zur Biokinetik des Untergrundes und der Peaks gewonnen werden.

5.5.3 Gammakamerasysteme (Patienten- und Tiergammakamera)

Kamerabilddaten werden auf Band gespeichert, zur Auswertung in einen Rechner (PDP 10, gekoppelt mit einer PDP 11 oder VAX) eingelesen und über ein Interface auf einen interaktiven Bildauswerteplatz weitergegeben. Der Speicherinhalt eines 320 x 256 x 8 - Bit- Bildspeichers (Ramtek) kann auf einen 63 cm Farbfernsehschirm dargestellt werden. Ein graphisches Tablett ermöglicht es, die x/y- Koordinaten eines Markierungspunktes zu steuern und damit interessierende Bereiche (ROI) einer Kameraaufnahme auf dem Bildschirm einzukreisen und über vorprogrammierte Funktionen die Zählrate einer eingekreisten ROI- Fläche zu ermitteln (Lit.22). Die einem Szintigramm zugrunde liegende Zählratenverteilung kann in 256 Grautönen oder farbig wiedergegeben werden. Es stehen mehrere Farbskalen zur

Verfügung. Die Intensitätsschritte jeder Farbskala entsprechen denen der Grauskala.

5.5.3.1 Definierte räumlich ausgedehnte Quelle

Die Zuordnung der bei der Auswertung der Kameraaufnahmen am Bildschirm eingestellten Farbskala zur Zählrate einer definierten Quelle bekannter Radioaktivität N_0 wurde an Hand von Teströhrchen (Kap.4.3.2) für beide Kamerasysteme ermittelt. Die Farbskala ist etwa linear. Um die gesamte Zählrate N_0 einer oder mehrerer radioaktiver Quellen nach dem ROI- Verfahren zu ermitteln, muß bei der verwendeten Farbskala im schwarzen Bereich (Nulleffektsbereich) eingekreist werden. Die prozentualen Radioaktivitätsanteile an der Gesamtradioaktivität beim Legen eines ROI in andere Farbbereiche sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt. Die Angaben treffen auf Einzelproben sowie auf Proben zu, die erst im grünen, roten oder gelben Farbbereich aufgelöst werden.

Die Patientenkamera erfaßt absolut 1.8 %, die Tierkamera 0.06 % der einer Aufnahme zugrunde liegenden Radioaktivität N_0 .

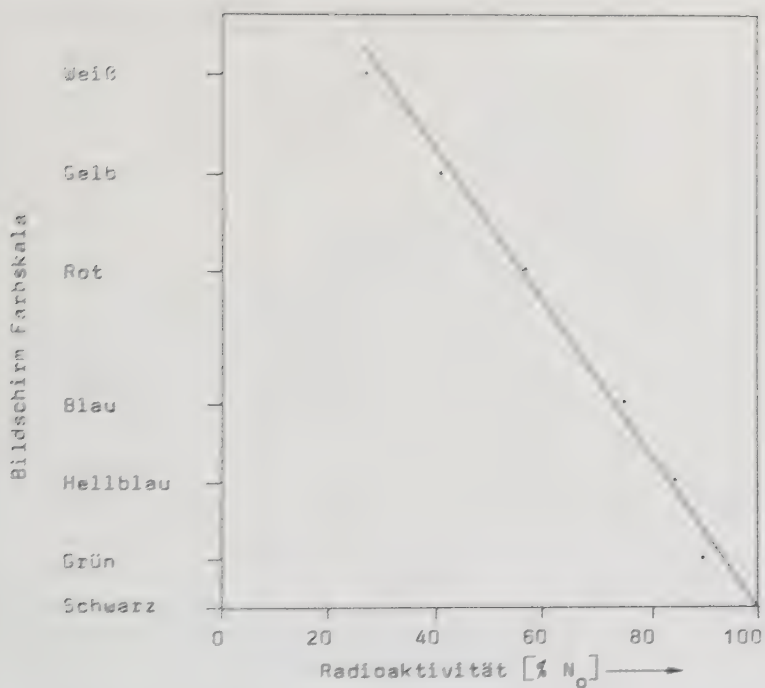


Abb. 15 Beim Legen eines ROI erfasster prozentualer Anteil an der Gesamtaktivität einer radioaktiven Quelle (Patientenkamera, Teströhrchen)

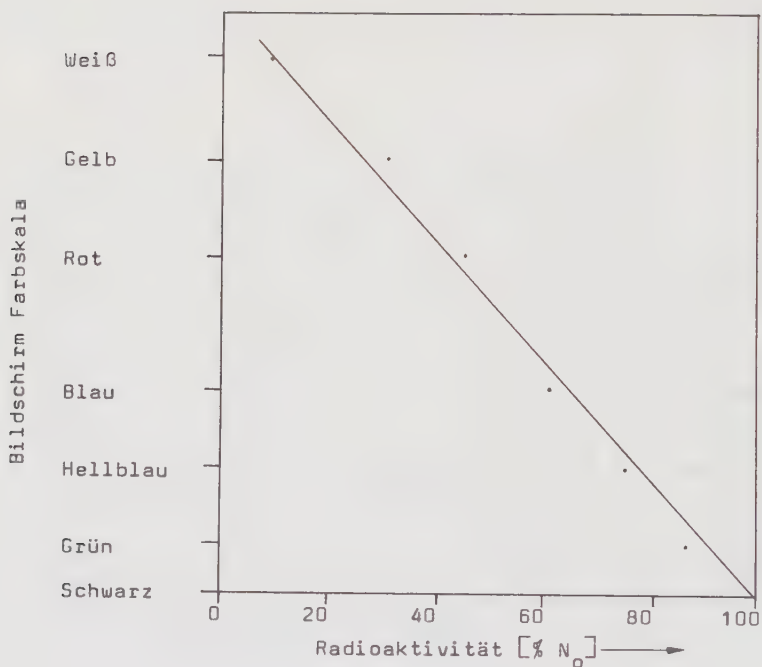


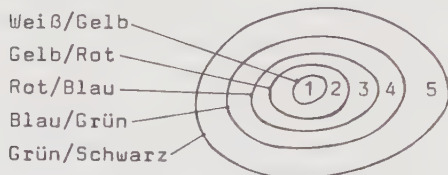
Abb. 16 Beim Legen eines ROI erfaßter prozentualer Anteil an der Gesamtaktivität einer radioaktiven Quelle (Tierkamera, Teströhrchen)

5.5.3.2 Nicht definierte räumlich ausgedehnte Quelle

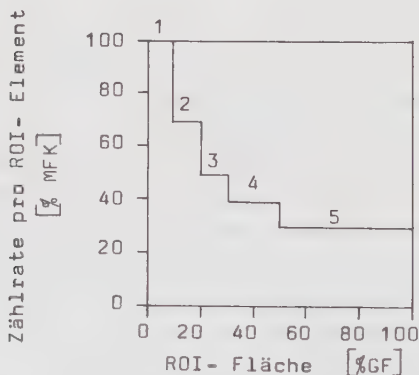
Patientenszintigrammen und Szintigrammen der Tieruntersuchungsreihe liegen undefinierte räumlich ausgedehnte Quellgebiete zugrunde. Der Anteil an der applizierten Radioaktivität und die im Szintigramm dargestellte Flächenausdehnung eines Quellgebietes werden nach Untergrund und Peak getrennt nach der ROI-Methode (Kap.5.5.3.1) unter Berücksichtigung der kameraspezifischen Korrekturfaktoren (Kap.4.3) ermittelt. Wesentlich zur Bestimmung der dosisrelevanten Daten kleiner Quellgebiete ist dabei das Angleichverfahren von Ganzkörperaktivitätszähler und der Gammakamera (Kap.5.5.4), wodurch erst der Bezug zur applizierten Radioaktivität ermöglicht wird. Darüber hinaus interessiert zu verschiedenen Zeiten nach Applikation die Zählratenverteilung vom Kern- zum Randgebiet eines Quellbereiches. Da ein Szintigramm die Projektion einer Quelle in eine Ebene ist, deutet steiler Radioaktivitätsabfall vom Kern- zum Randgebiet auf einen in der x- oder y- Achse oder in beiden Achsen räumlich eng begrenzten, hingegen flacher Radioaktivitätsabfall auf einen räumlich ausgedehnten Quellbereich hin. Um aus den Szintigrammen zu einer vergleichbaren Aussage zur Zählratenverteilung eines Quellgebietes beim Patienten und in der Tieruntersuchungsreihe zu gelangen, wird für alle Quellgebiete (Patient, Tieruntersuchungsreihe) zu verschiedenen Zeiten nach Applikation eine normierte ROI- Darstellung gewählt: Die entsprechend ihrer Zählratenverteilung farblich abgestufte Quelle wird, sofern im Szintigramm die Farben von Grün bis Weiß vertreten sind, bis zu 5 mal nach dem ROI- Verfahren eingekreist. Das ROI wird dabei in die Übergangszonen Schwarz/Grün, Grün/Blau, Blau/Rot, Rot/Gelb und Gelb/Weiß gelegt, so die Zählraten der ROI- Flächen Grün- Weiß (Gesamtfläche), Blau- Weiß, Rot- Weiß, Gelb- Weiß und Weiß selbst ermittelt und durch Differenzbildung die Zählraten der ROI- Ringflächen bestimmt. Zählrate pro ROI- Element der Mittenfläche und der Ringflächen eines Quell-

gebietes - 1 cm^2 ROI- Fläche entspricht 64 ROI- Elementen -
ergeben, auf die Zählrate pro ROI- Element der Mittenfläche
normiert, in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil der Mitten-
fläche und der Ringflächen an der Gesamtfläche des Quellgebietes
aufgetragen, die gesuchte Darstellung (Abb.17 und 18):

Übergangszonen:



Mittenfläche: Weiß 1
Ringflächen: Gelb 2
Rot 3 A
Blau 4
Grün 5



B

Abb. 17 Normierte ROI- Darstellung einer räumlich ausgedehnten
radioaktiven Quelle

A ROI- Übergangszonen, Mittenfläche und Ringflächen

B Normierte ROI- Darstellung - MFK Konzentration der
Mittenfläche und GF Gesamtfläche

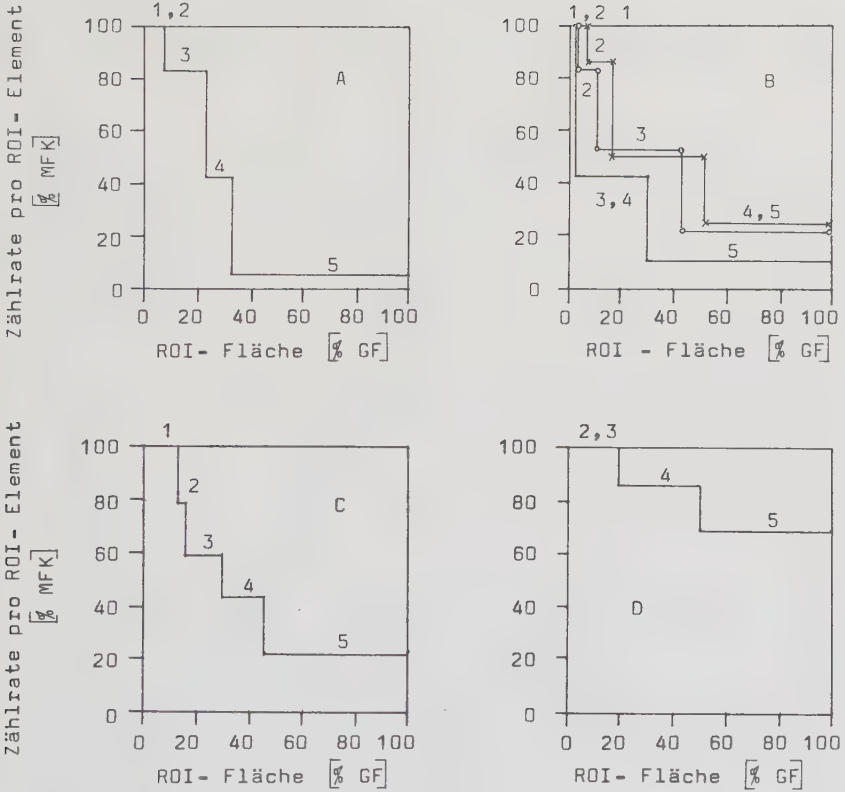


Abb. 18 Beispiele zur normierten ROI- Darstellung räumlich ausgedehnter radioaktiver Quellen

A Teströhrchen

B Injektionsstelle 2 (····) -, 6 (xxxx) - und 24 (oooo) h p.Appl.

C Blase gefüllt

D Blase entleert

Ist die Kernfläche einer Quelle nicht weiß wiedergegeben, ergeben sich entsprechend ihrer Farbe weniger ROI- Ringflächen (Abb.18). Ausgewertet wurde bis zu einer Ringfläche.

Die äquivalenten Halbwertszeiten der interessierenden Quellgebiete werden unter der Annahme, daß der zeitliche Radioaktivitätsverlauf – Anstiegs- und abfallende Komponenten – durch eine Überlagerung von Exponentialfunktionen beschrieben werden kann, ermittelt: Der über die ROI- Methode und das Angleichverfahren erfaßte zeitliche Radioaktivitätsverlauf pro ROI – gegeben durch die Zählrate pro ROI- Element einer der weiter oben angegebenen ROI- Flächen beziehungsweise durch den Anteil der gewählten ROI- Fläche an der applizierten Aktivität zu den verschiedenen Aufnahmezeiten nach Applikation – stellt das Ergebnis der Überlagerung biokinetischer Vorgänge pro ROI dar. Um die dieser Überlagerung zugrunde liegenden Halbwertszeitkomponenten T_{GV} und deren Anteile an der äquivalenten Halbwertszeit, die Q_{GV} , zu ermitteln, wird, falls nur ein abfallender Ast vorliegt, so verfahren, wie unter Kapitel 5.5.1.1 beschrieben wurde. Liegt jedoch eine Anstiegsphase pro ROI vor, wird versucht, diese aus der Differenz zweier Exponentialfunktionen zu erhalten (maximale Abweichung von den Meßpunkten $\pm 3\%$). Sofern $T_{1/2}$ - Werte abfallender Zeitkomponenten über 6 h betragen, kann davon ausgegangen werden, daß Anreicherungsverfahren stattgefunden haben, deren Halbwertszeitkomponenten Zeiten von etwa 1 h und darüber aufweisen. In der Abbildung 19 ist der zeitliche Verlauf des Tc-99m-MDP für drei Anstiegskomponenten von 0.5 h (Ast 1), von 1 h (Ast 2) und von 1.5 h (Ast 3) dargestellt. Die abfallende Komponente, die den überlagerten Exponentialfunktionen zugrunde liegt, ist in allen Fällen die physikalische Halbwertszeit des Tc-99m von 6 h. Die überlagerte Funktion zeigt, daß für Ast 1 ab 6 h eine abfallende Halbwertszeitkomponente von 6 h vorliegt, für Ast 2 jedoch erst ab 12 h und für Ast 3 bis 24 h – auf den Patienten bezogen

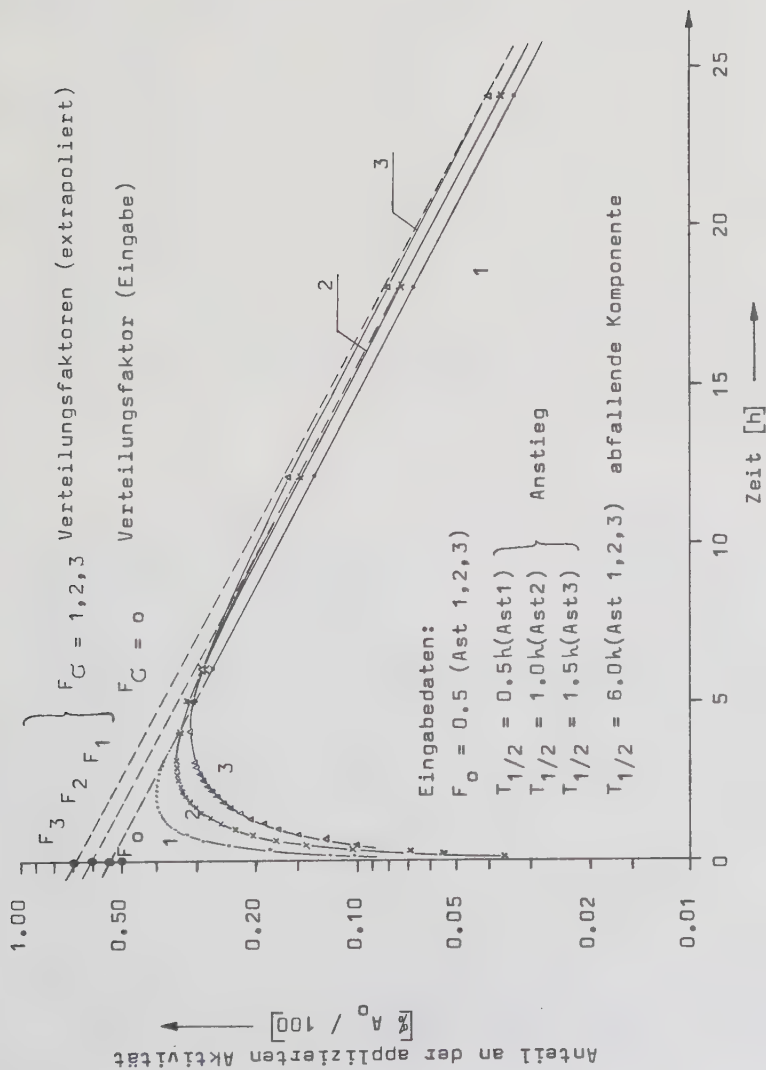


Abb. 19 Überlagerung zweier Exponentialfunktionen

somit während des gesamten Untersuchungszeitraumes nach Applikation — eine Zeitkomponente von 6 h nicht erwartet werden kann, sondern Halbwertszeiten > 6 h auftreten. Der Verteilungsfaktor F_G des Radiodiagnostikums für das Quellorgan G verlagert sich bei Anreicherungsverfahren zu größeren Werten. Um den überlagerten zeitlichen Verlauf rechnerisch zu ermitteln, muß ein Verteilungsfaktor, der unter dem experimentell bestimmten liegt (Extrapolation der (6 - 24) h-Komponente auf den Applikationszeitpunkt, $F_G = 1,2,3$ der Abb.19), gewählt werden (F_0 der Abb.19). Um eine Aussage über den zeitlichen Radioaktivitätsverlauf in Peak und Untergrund eines Quellgebietes zu erhalten, wurden die effektiven Halbwertszeitkomponenten verschieden großer Volumina um das Quellgebiet — gekennzeichnet durch die ROI-Flächen des Szintigramms der Quelle — bestimmt.

5.5.4 Angleich von Ganzkörperaktivitätszähler und Gammakamera

Die verwendete Gammakamera erfaßt Anreicherungsgebiete im Detail, eingeschränkt durch das geometrische Auflösungsvermögen von 1.5 cm. Sie ermöglicht sofortigen Rechts- /Linksvergleich. Zur Bestimmung der Strahlenexposition von Anreicherungsgebieten muß jedoch angegeben werden, wieviel der applizierten Radioaktivität sich im interessierenden Bereich befindet und mit welcher Halbwertszeit die Radioaktivität im Bereich abfällt. Durch ein Angleichverfahren, das Ganzkörperaktivitätszähler- und Gammakameraaufnahmen koppelt, können diese Angaben ermittelt werden. Dazu wurden analoge Bereiche, wie sie am Ganzkörperaktivitätszähler durch die charakteristische Tc-99m-MDP-Verteilung entlang der Körperlängsachse vorgegeben sind, auf den Kameraaufnahmen über das ROI-Verfahren eingekreist, deren Zählrate bestimmt und so eine Rahmenverteilung der applizierten

Radioaktivität im Ganzkörper bestimmt. In Tabelle 5 ist angegeben, in welcher zeitlichen Folge Meßdaten vom Ganzkörperaktivitätszähler und von der Gammakamera vorliegen. Über die

Zeit nach Applikation [h]	Ganzkörperaktivitäts- zähler [% $A_0 / \sum_i \Delta x_i$]	Gamma- kamera [cpm / ROI]
0 (t_0)	-	-
0.4 - 0.8 (t_{01})	Radioaktivität/Bereich	-
2 - 3 (t_1)	-	Zählrate/Bereich
5 - 7 (t_2)	-	Zählrate/Bereich
24 (t_3)	Radioaktivität/Bereich	-
24.5 - 26 (t_4)	-	Zählrate/Bereich

Tab. 5 In zeitlicher Folge nach Applikation vorliegende Meßdaten (Ganzkörperaktivitätszähler, Gammakamera)

Kamerazählraten pro Bereich - zu den Zeiten t_1, t_2 und t_4 aufgenommen - werden die effektiven Halbwertszeiten $T_{eff\ 1/2}$ und $T_{eff\ 2/4}$ pro Bereich bestimmt und mit Hilfe der Langzeitkomponenten $T_{eff\ 2/4}$ die Kamerazählrate pro Bereich zum Zeitpunkt t_3 der Aufnahme am Ganzkörperaktivitätszähler errechnet. Beide Zählraten pro Bereich unterscheiden sich auf Grund der unterschiedlichen Ansprechwahrscheinlichkeit der Geräte, entsprechen jedoch dem gleichen Anteil an der applizierten Radioaktivität im untersuchten Bereich. Der Umrechnungsfaktor N - Zählrate (Ganzkörperaktivitätszähler) / Zählrate (Gammakamera) - wird für die Bereiche Schädel/Schulter, Schulter/Thorax, Thorax, Bauch, Becken, Oberschenkel (Diaphyse), Kniebereich, Unterschenkel (Diaphysen), Knöchelbereich und Hände - falls bei der Ganzkörperaktivitätszähleraufnahme über dem Kopf gelegen -

aller Patienten bestimmt. Zur Ermittlung der effektiven Halbwertszeit $T_{\text{eff } 0/1}$ werden die Kamerazählraten unter Berücksichtigung des Faktors N und der bekannten effektiven Halbwertszeiten $T_{\text{eff } 1/2}$ und $T_{\text{eff } 2/4}$ umgerechnet, so daß der zeitliche Radioaktivitätsverlauf pro Bereich im Ganzkörperaktivitätszählerdiagramm dargestellt werden kann. Durch Interpolation des umgerechneten Kamerawertes zur Zeit t_1 mit dem Ganzkörperaktivitätszählerwert zur Zeit t_0 (t_{01} -Wert, auf Applikationszeitpunkt t_0 zerfallskorrigiert, Tab.5) wird die wichtige effektive Halbwertszeit $T_{\text{eff } 0/1}$ erhalten (Abb.20).

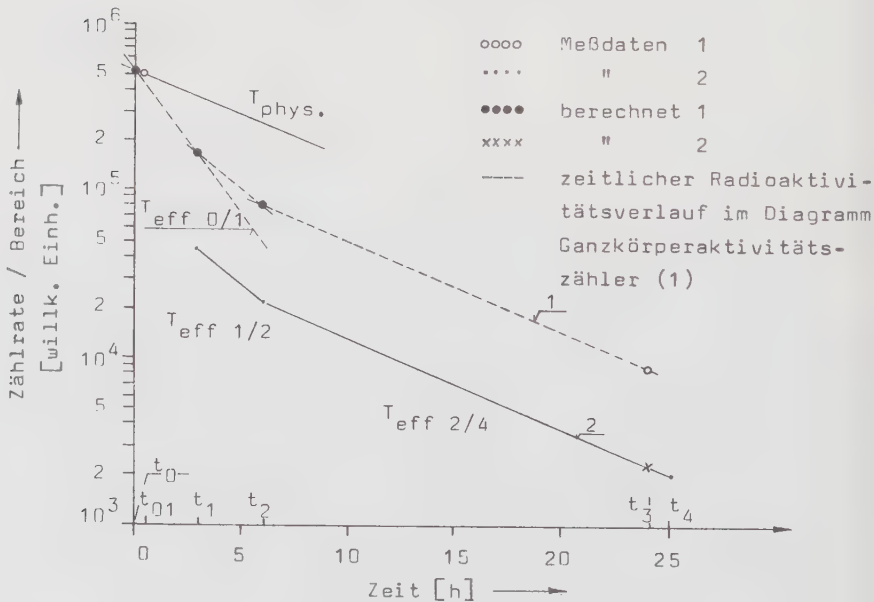


Abb. 20 Schematische Darstellung zum Angleichverfahren von Ganzkörperaktivitätszähler (1) und Gammakamera (2)

Sodann wird systematisch pro Bereich die Ganzkörperaktivitätszählerzählrate zu den Zeiten 1,2,3,5,10 und 24 h p.Appl. berechnet, der zeitliche Aktivitätsverlauf im Ganzkörper durch Summation dieser Zählraten zu den angegebenen Zeiten ermittelt und dadurch die Berechnung der an der Halbwertszeit des Ganzkörpers beteiligten Komponenten ermöglicht bzw. die Berechnung der effektiven Halbwertszeit des Ganzkörpers selbst, die T_{GK} (Kap.5.5.2).

Da die Zählrate pro Bereich (Diagramm Ganzkörperaktivitätszähler) in Bezug steht zur applizierten Aktivität (Kap.5.5.2), ist es möglich, aus dem zeitlichen Aktivitätsverlauf pro Bereich nach dem unter 5.5.3.2 beschriebenen Auswerteverfahren den Verteilungsfaktor pro Bereich zu ermitteln.

5.5.5 Autoradiographie

Zur autoradiographischen Darstellung des Grenzgebietes Epiphysenfuge / Epiphysenkern und Epiphysenfuge / metaphyseale Wachstumsplatte wurden im Tierversuch am Beispiel des proximalen Humerus und der proximalen Tibia eines 4 Monate alten Beagles 1.5 h p.Appl. Knochenschnitte parallel zur Knochenlängsachse und senkrecht zur Fuge hergestellt, eine Graphik der Fuge aufgenommen und die Zählrate der Proben im Szintillationsspektrometer bestimmt. Die Knochenschnitte wurden anschließend nach einem neuentwickelten Oxydharz Schnellverfahren (Lit.2) unter Berücksichtigung der kurzen Halbwertszeit des Tc-99m von 6 h und der Notwendigkeit, die Knochenschnitte nicht zu entkalken, eingebettet, mit einem Harzschnittmikrotom 300 μ m Schnitte hergestellt und von diesen mit Strippingfilm (Kodak AR 10) autoradiographische Aufnahmen angefertigt.

5.5.6 Neutronenaktivierungsanalyse

Der Calciumgehalt von Knochenproben wird neutronenaktivierungsanalytisch nach der Vergleichsmethode bestimmt. Zur quantitativen Analyse müssen gleiche geometrische Abmessung von Knochenprobe und einem Calciumstandard, gleiche Geometrie für Probe und Standard am Bestrahlungs- und Meßort, konstanter Neutronenfluß am Bestrahlungsort im Reaktorcore, gleiche Bestrahlungszeit und gleicher zeitlicher Ablauf bei der gammaspektrometrischen Auswertung gewährleistet sein. Es wurden Knochenproben bekannten MDP- Gehaltes bei 120 °C getrocknet, so zersägt, daß im Vergleich zum Standard ein sehr ähnlicher Querschnitt der Proben gegeben war, gewogen, gekapselt und nach Probenhöhe geordnet. Passend zur Probenhöhe wurden Standards (30 mg/ml Ca-gehalt) hergestellt. Im 5 Minuten- Rhythmus wurden je eine Probe 1 Minute mit thermischen Neutronen bestrahlt, umgekapselt, die Zählrate des 3.1 MeV- Photopeaks des Ca-49 bestimmt (Meßzeit 2 Minuten) und verglichen mit der Zählrate des zur Probe zugehörigen Standards bekannten Ca- Gehaltes. Es konnten, von der Konstanz des Neutronenflusses bestimmt, pro Standard bis zu 8 Knochenproben nacheinander bestrahlt werden. Nach einer Knochenprobenserie wurde zur Kontrolle ein weiterer zur Serie passender Standard bestrahlt und ausgemessen.

6. Ergebnisse

6.1 Biokinetik des Methyldiphosphonats

Stoffwechselverhalten des Organismus und Kinetik des Radiopharmazeutikums bestimmen die Spezifität eines i.v. applizierten radioaktiven Stoffes und damit die Strahlenexposition exponierter Organe oder Körperbereiche. Nach der weiter oben aufgezeigten Methodik wurden deshalb für das Tc-99m-MDP wachstumsspezifisch Daten zur Kinetik ab Applikationszeitpunkt bis 24 h p.Appl. ermittelt.

6.1.1 Retentionsfunktion des Blutserums (Patient, Tieruntersuchungsreihe)

Das Tc-99m-MDP zeigt nach i.v. Applikation sowohl beim Patienten als auch in der Tieruntersuchungsreihe im Blutserum einen multiexponentiellen Radioaktivitätsverlauf. Beim Patienten wurden 4 Blutserumwerte ab 7 Minuten bis 6 h p.Appl., in der Untersuchungsreihe mit dem Hund – je nach Alter des Tieres – ab 5 Minuten bis 7 h p.Appl. bis zu 15 Proben sowie ein 24 h-Wert bestimmt. In der Tabelle 6 sind die graphisch ermittelten effektiven Halbwertszeiten T_{GV} sowie die zugehörigen auf den Applikationszeitpunkt t_0 bezogenen Anteile an der applizierten Radioaktivität, die Q_{GV} , zusammengefaßt. Ein hoher Anteil an der applizierten Aktivität – 50 % beim Patienten, etwa 60 % A_0 beim jungen und erwachsenen Hund – diffundiert mit einer effektiven Halbwertszeit unter 2 Minuten, weitere 30 % A_0 (Patient) bzw. (20 - 30) % A_0 (junger und erwachsener Hund) diffundieren mit einer effektiven Halbwertszeit zwischen 4 und 8 Minuten aus der Blutbahn in den Körper. Die verbleibenden Komponenten

repräsentieren den langsam abfallenden Ast der Retentionsfunktion des Blutes. Auch in diesem Bereich sind sehr ähnliche Halbwertszeiten für Patienten und in der Tieruntersuchungsreihe festzustellen — eine Ausnahme ist der Wert T_{G4} der Patienten (Tab.6), der wahrscheinlich wegen zu weniger Meßdaten verfälscht ist.

	Q_{G1}	T_{G1}	Q_{G2}	T_{G2}	Q_{G3}	T_{G3}	Q_{G4}	T_{G4}	ΣQ_{Gv}
Patient	0.50	$\leq 2'$	0.31	5'	0.15	53'	0.04	150'	1
	0.81	4'	0.10	6'	0.08	48'	0.01	180'	1
junger	0.58	$\leq 2'$	0.32	4'	0.05	11'	0.05	300'	1
Hund	0.82	8'	0.13	9'	0.04	24'	0.01	220'	1
erwachs.	0.60	$\leq 2'$	0.22	8'	0.17	34'	0.01	230'	1
Hund	0.83	7'	0.08	8'	0.08	35'	0.01	260'	1

Tab. 6 Am zeitlichen Radioaktivitätsabfall des Tc-99m-MDP im Blutserum beteiligte Halbwertszeitkomponenten

Werden die schnellen Halbwertszeitkomponenten T_{G1} und T_{G2} zusammengefaßt, lautet die Retentionsfunktion des Blutserums ($A_G(t)$, G = Blutserum B):

$$A_B(t) = A_0 \cdot 0.9 e^{-\frac{\ln 2}{\leq 8'} t} + 0.08 e^{-\frac{\ln 2}{34'} t} + 0.02 e^{-\frac{\ln 2}{(3-5)h} t}$$

Die Halbwertszeitkomponente von 34' ist der Mittelwert der in Tabelle 6 angegebenen T_{G3} - Werte.

6.1.2 Urinäre Ausscheidung (Patient, Tieruntersuchungsreihe)

Die urinäre Ausscheidung des MDP bestimmt die effektive Halbwertszeit des Ganzkörpers. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 für das Kind, den jungen und den erwachsenen Hund zusammengestellt (Ganzkörperaktivitätszähler, Labor).

	Lebensalter [Jahr/Monat/Woche]	Urinäre Ausscheidung [% A_0]	Effektive Halbwertszeit des Ganzkörpers T_{GK} [h]
Patient	0/3/0 - 7/2/2	40 - 54	5.1 - 4.7
junger Hund	0/2/3 - 0/5/0	36 - 44	5.2 - 5.0
erwachs. Hund	1/6/2 - 1/9/3	65 - 86	4.4 - 3.5

Tab. 7 Urinäre Ausscheidung des MDP und effektive Halbwertszeiten des Ganzkörpers (24 h - Wert)

Neben der Gesamtausscheidung interessiert der zeitliche Verlauf der urinären Ausscheidung - Daten, die sowohl zur Berechnung der Strahlenexposition von Niere und Blasenwand (Patient) erforderlich sind als auch um Aussagen zur Biokinetik zu finden (Patient, Tieruntersuchungsreihe). Über den Angleich des Ganzkörperaktivitätszählers an die Gammakamera (Kap. 5.5.4) kann für Patienten die Ausscheidungsrate für folgende Zeitspannen nach Applikation angegeben werden:

A (0 - 2 bis 3) h, B (2 bis 3 - 5 bis 7) h und C (5 bis 7 - 24 bis 26) h. Dabei ergibt sich folgende Zusammenstellung:

A	40 % A_0 - Ausscheidung	6/0/0	(3 Patienten)
	27 % "	0/3/0 - 7/2/2	8 "
	17 % "	1/0/0 - 3/0/0	3 "

B	26.5 % A_0 - Ausscheidung		1/0/0 - 3/6/0	(2 Patienten)
	10.7 %	"	0/3/0 - 7/2/2	8 "
	4.2 %	"	2/0/0 - 6/0/0	4 "
C	15.0 %	"	2/0/0 - 3/0/0	4 "
	9.8 %	"	5/0/0 - 7/2/2	3 "
	2.4 %	"	0/3/0 - 6/3/2	7 "

Das sind drei Ausscheidungsphasen, die sich mengenmäßig etwas überlappen:

A	(40 - 17) % A_0
B	(27 - 4) % A_0
C	(15 - 2) % A_0 .

Es fällt auf, daß eine anfängliche Ausscheidung von 40 % A_0 nur bei Kindern ab 6 Jahren vorkommt, der niedrige Wert von 17 % A_0 nur bei Kindern unter 3 Jahren und daß Kinder, die während der ersten Zeitspanne viel ausgeschieden haben, in der zweiten Zeitspanne wenig ausscheiden und umgekehrt. Mittlere Ausscheidungs-raten während erster und zweiter Zeitspanne sind von allen Lebensaltern vertreten.

In Abbildung 21 ist die urinäre Ausscheidung des MDP in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation für den Patienten, den jungen Hund und den erwachsenen Hund dargestellt. Aus dem mittleren Verlauf — die Streuung auf Grund individueller Ausscheidungs-raten ist gekennzeichnet — geht hervor, daß der erwachsene Hund bis 2 h p.Appl. das MDP schneller ausscheidet als der junge Hund; der junge Hund scheidet schneller aus als die Kinder. Ab 3 h p.Appl. wird der Verlauf für den jungen Hund und den erwachsenen Hund flacher als für den Patienten. Da ab 5 h p.Appl. im Mittel etwa gleiche Ausscheidungs-raten für den jungen Hund und den Patienten vorliegen, ist die Gesamtausscheidung für den jungen Hund niedriger als die für den Patienten.

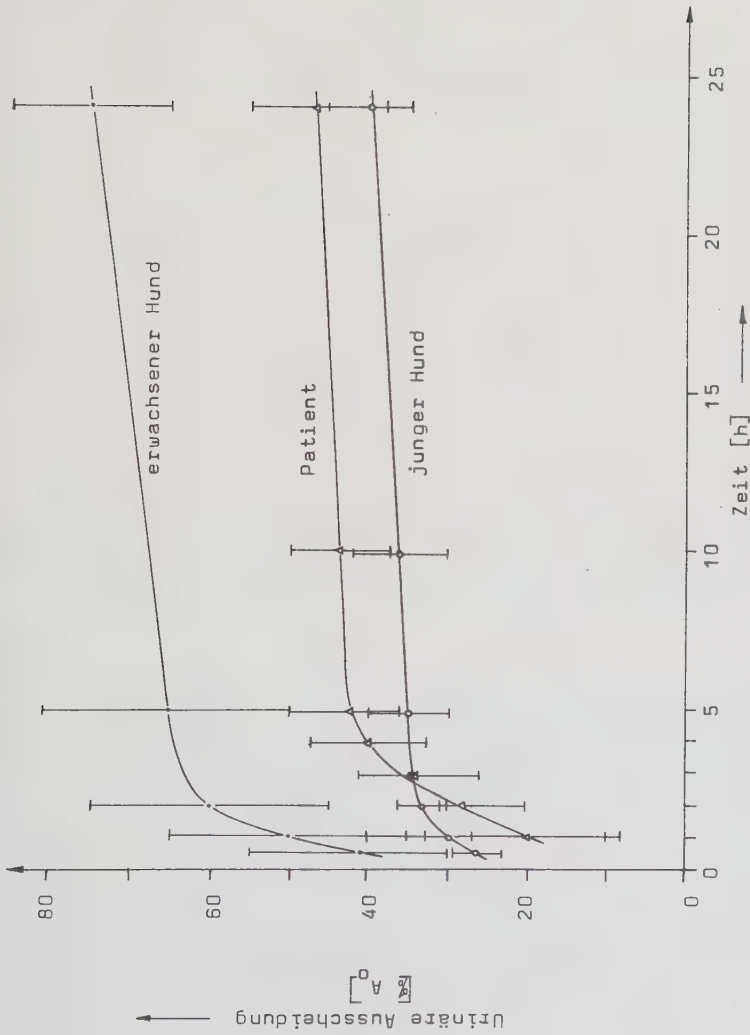


Abb. 21 Urinäre Ausscheidung des MDP (Ganzkörperaktivitätszähler, Gammakamera, Labordaten)

Zur Berechnung der Strahlenexposition der Niere werden die am effektiven Aktivitätsabfall in der Niere beteiligten Halbwertszeitkomponenten T_{GV} und die zugehörigen Q_{GV} nicht benötigt, da der Wert der Summe $\sum_v Q_{GV} T_{GV}$ mit G = Niere dem G = Ganzkörper entspricht; es kann mit der T_{GK} , die patientenspezifisch vorliegt, gerechnet werden.

Zur Berechnung der Strahlenexposition der Blasenwand sind die Halbwertszeitkomponenten, mit denen das MDP von der Niere in die Blase ausgeschieden wird, patientenspezifisch zu berücksichtigen, die Strahlenexposition der Blasenwand wird durch den zeitlichen Aktivitätsanstieg in der Blase - Überlagerung der Exponentialfunktionen, die den biologischen Anstieg in der Blase beschreiben mit der des physikalischen Zerfalls - mitbestimmt. Ein weiterer Faktor ist die durch die Entleerung der Blase gegebene Sammelzeit in der Blase. In Tabelle 8 sind für die untersuchten Kinder die am MDP- Anstieg in der Blase beteiligten Halbwertszeitkomponenten für die angegebenen Zeitspannen nach Applikation zusammenfassend dargestellt und die während der jeweiligen Zeitspanne aufgetretenen Verteilungsfaktoren angegeben:

Zeitspanne [h]	Verteilungsfaktor [% A_0 /100]	$\sum_v Q_{GV} T_{GV}$ [h]	$\sum Q_{GV}$
0 - 2	0.20 - 0.40	0.1 - 0.7	- 1
2 - 5	0.01 - 0.20	0.9 - 1.2	- 1
5 - 10	0.02 - 0.10	1.4 - 2.2	- 1
10 - 15	0.02 - 0.04	1.8 - 2.0	- 1

Tab. 8 Halbwertszeitkomponenten des MDP- Anstiegs in der Blase und zugehörige Verteilungsfaktoren (Patient)

6.1.3 Organverteilung (Tieruntersuchungsreihe)

In den Tabellen 9 und 9a ist die Organverteilung des MDP zu verschiedenen Zeiten nach Applikation zusammengestellt (A junger Hund, B erwachsener Hund). Aufgeführt sind Muskel- und Sehnenproben, Proben der Organe Herz, Lunge, Leber, Milz, Darm, Niere und des Restkörpers (ohne die langen Röhrenknochen), sowie der MDP- Gehalt der Kniescheibe und langer Röhrenknochen der Extremitäten, ohne an dieser Stelle auf die Verteilung des MDP im Knochen einzugehen. Angegeben ist der Aktivitätsgehalt pro Gramm Naßorgan — Mittelwert von je 5 Proben (ausgenommen Darm, Restkörper, lange Röhrenknochen), bzw. 40 Proben (Sehnen- und Muskelproben der Extremitäten, je 5 Proben aus Humerus-, Ulna-, Femur- und Tibiabereich der rechten und linken Körperseite).

Die Tabellen 9 und 9a vermitteln eine Aussage zur Kinetik des MDP. In den Organen, Muskeln und Sehnen sowie im Restkörper liegt multiexponentieller Radioaktivitätsabfall des Tc-99m-MDP vor. Die effektiven Halbwertszeiten betragen für den Muskel und das Herz etwa 1.5 h, für Lunge und Nieren etwa 2.5 h. Der Wert für die Niere bezieht sich nur auf den in der Niere befindlichen Anteil an der applizierten Aktivität, zur Berechnung der Strahlenexposition der Niere muß die effektive Halbwertszeit des Ganzkörpers verwendet werden, um so den Anteil, der auf Grund der glomerulären Filtrationsrate und der Rückresorption der Niere ausgeschieden wird, mit zu berücksichtigen. Die effektive Halbwertszeit der Leber und Milz beträgt etwa 3 h, die des Darms 4 h, der Sehnen 4.5 h und die des Restkörpers etwa 5 h. Im Gegensatz zur MDP- Ausscheidung aus den erwähnten Organen, aus Muskel und Sehne liegt in den langen Röhrenknochen beider Lebensaltergruppen der Tieruntersuchungsreihe mit der Zeit nach Applikation nahezu ausschließlich MDP- Anreicherung vor. Das MDP wird in allen Teilbereichen des Knochens, nach denen auf

Organ	Aktivitätsgehalt [% A ₀ /g]					
	Zeit nach Applikation [h]					
	A 1.2 (Alpha) B -	A 1.5 (Golf) B 2.0 (Foxrott)	A 5.5 (Delta) B 6.0 (Charlie)	A 24.0 (Echo) B 24.0 (Bravo)		
Muskel (Bein)	(25 - 67)10 ⁻⁴	(6 - 11) 10 ⁻⁴ (3 - 6)	(3 - 5) 10 ⁻⁴ (1 - 2)	(1 - 2) 10 ⁻⁴ (1 - 2)		
Muskel (Bauch)	- 32	- 9	- 5	- 3		
Herz	- 25	- 9	- 5	- 2		
Milz	- 25	- 5	- 8	- 4		
Leber	- 25	- 3	- 2	- 3		
Lunge	- 4.3	- 7	- 12	- 10		
Darm	- 4.2	- 2.1	- 5	- 5		
Sehne (Bein)	- -	- 1.5	- 0.9	- 0.6		
Niere R/L	- 31 / 36	- 2.7	- 2.0	- 0.7		
Restkörper	- 24	- 1.2	- 0.8	- 0.4		
	-	- 1.6	- 1.0	- 0.8		
	-	- 1.6	- 0.4	- 0.3		
	-	- 24 / 18	- 8 / 9	- 8 / 7		
	-	- 8 / 9	- 5 / 5	- 4 / 5		
	-	- 16	- 15	- 15		
	-	- 3.8	- 3.5	- 3.1		
	-	- 10 ⁻³	- 10 ⁻³	- 10 ⁻³		

Tab. 9 Organverteilung zu verschiedenen Zeiten nach Applikation (A junger Hund, B erwachsener Hund, R/L rechte/linke Körperseite)

Organ	Aktivitätsgehalt [% A ₀ /g]					
	Zeit nach Applikation[h]					
	A 1.5 (Golf) B 2.0 (Foxtrott)		A 5.5 (Delta) B 6.0 (Charlie)		A 24.0 (Echo) B 24.0 (Bravo)	
Kniescheibe	0.7	10 ⁻²	2.1	10 ⁻²	2.2	10 ⁻²
	-		0.2		0.3	
Humerus R/L	8.2 / 8.5		10.8 / 11.1		12.2 / 11.7	
	1.5 / 1.8		1.7 / 1.7		3.5 / 3.6	
Ulna R/L	7.1 / 7.0		11.3 / 11.5		12.4 / 12.8	
	0.6 / 0.7		1.1 / 1.1		2.1 / 2.2	
Radius R/L	9.8 / 9.1		14.2 / 13.4		15.3 / 13.7	
	0.6 / 0.7		1.1 / 1.3		2.3 / 2.4	
Femur R/L	8.5 / 8.4		13.8 / 13.7		12.8 / 12.7	
	1.2 / 1.5		1.5 / 1.6		3.2 / 3.3	
Tibia R/L	9.5 / 9.1		14.4 / 13.7		13.3 / 14.6	
	0.8 / 0.9		1.4 / 1.3		2.7 / 2.4	
Fibula R/L	8.4 / 9.7		13.9 / 14.4		13.8 / 12.3	
	- / 1.0	10 ⁻²	1.1 / 1.5	10 ⁻²	1.0 / 1.3	10 ⁻²

Tab. 9a Organverteilung zu verschiedenen Zeiten nach Applikation (A junger Hund, B erwachsener Hund, R/L rechte/linke Körperseite)

Grund des Verteilungsmusters des MDP entlang der Knochenlängsachse (Knochenschnitte) unterschieden werden kann, angereichert, in der Fuge und im Fugenuntergrund des proximalen und distalen Knochenendes sowie im Knochenschaft (Tab.10 und Abb. 22). Die effektiven Halbwertszeitkomponenten des Anstiegs liegen für Fuge und Fugenuntergrund in der Größenordnung einer bis zweier Stunden (junger und erwachsener Hund), für den Knochenschaft bei etwa 5 Stunden (erwachsener Hund) – im Knochenschaft des jungen Hundes ist die MDP- Anreicherung nicht ausgeprägt.

Bereich	Aktivitätsgehalt [% A ₀ /g]			
	Zeit nach Applikation[h]			
	A 1.5 (Golf) B 2.0 (Foxtrott)	A 5.5 (Delta) B 6.0 (Charlie)	A 24.0 (Echo) B 24.0 (Bravo)	
Fuge F	0.100 ≤ F ≤ 0.360 0.012 ≤ F ≤ 0.036	0.130 ≤ F ≤ 0.530 0.013 ≤ F ≤ 0.044	0.140 ≤ F ≤ 0.600 0.015 ≤ F ≤ 0.067	
Fugen- untergrund	0.080 ± 0.016 0.015 ± 0.004	0.120 ± 0.030 0.021 ± 0.006	0.130 ± 0.039 0.030 ± 0.009	
Knochen- schaft	0.045 ± 0.005 0.006 ± 0.001	0.070 ± 0.020 0.011 ± 0.003	0.070 ± 0.020 0.020 ± 0.006	

Tab. 10 MDP- Verteilung in langen Röhrenknochen zu verschiedenen Zeiten nach Applikation (A junger Hund, B erwachsener Hund, proximale und distale Knochenenden zusammengefaßt)

Proximale und distale Knochenenden betreffend, erstreckt sich der Aktivitätsgehalt in der Fuge des jungen Hundes von 0.1 bis 0.6 % A₀/g , bei etwa konstantem Aktivitätsgehalt des Fugenuntergrundes (Abb.23). Beim erwachsenen Hund steigt der Aktivitätsgehalt des Fugenuntergrundes mit wachsendem Aktivitätsgehalt der Fuge (Abb.24). Der Aktivitätsgehalt der Fuge des jungen Hundes ist am erwachsenen Hund gemessen etwa 10 fach, der des Fugenuntergrundes und des Knochenschaftes etwa 5 fach größer.

In Tabelle 11 sind für den erwachsenen Hund und den jungen Hund die Verhältnisse von Peak- zu Untergrund (Fuge- zu Fugenuntergrund F/U) der epiphysären Wachstumszonen der langen Röhrenknochen zusammengestellt (Naßproben). Die höchsten F/U - Werte, 4 - 4.8 , treten im Handgelenk (distale Ulna, distaler Radius) des jungen Hundes auf. Sein F/U - Bereich erstreckt sich von 1.3 - 4.8 , im Mittel 2.8, der des erwachsenen Hundes von 1.0 - 2.1 , im Mittel 1.4 . Der F/U - Bereich verschiebt sich

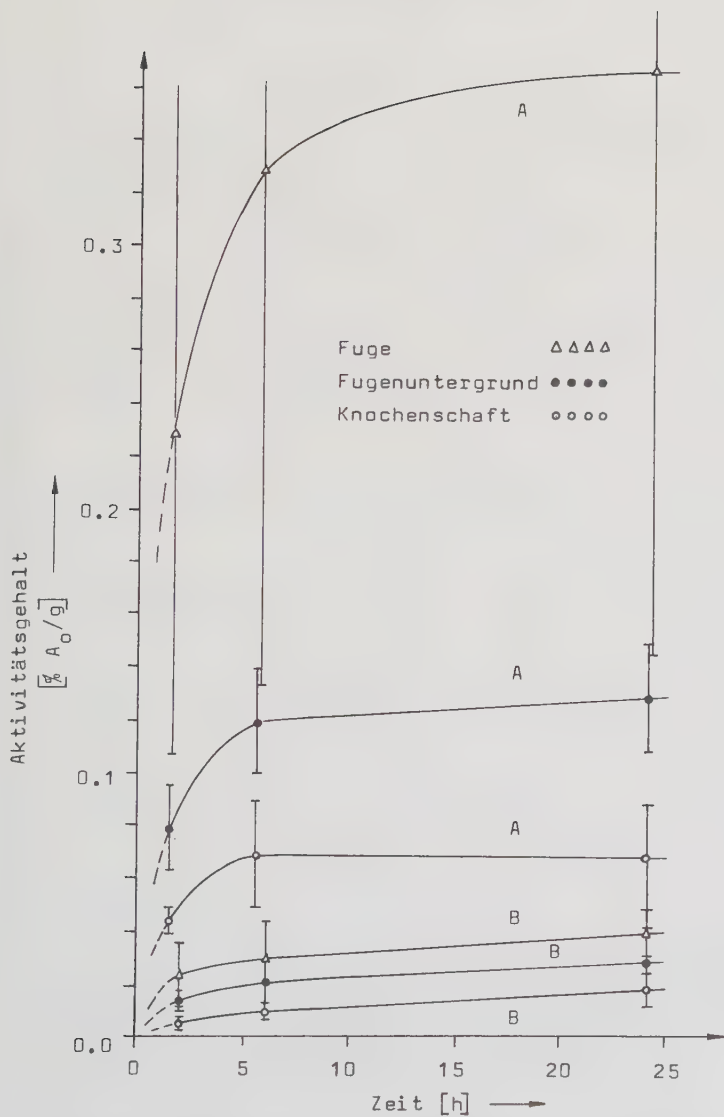


Abb. 22 MDP - Anstieg in Fuge, Fugenuntergrund und Knochen-
schaft (A junger Hund, B erwachsener Hund)

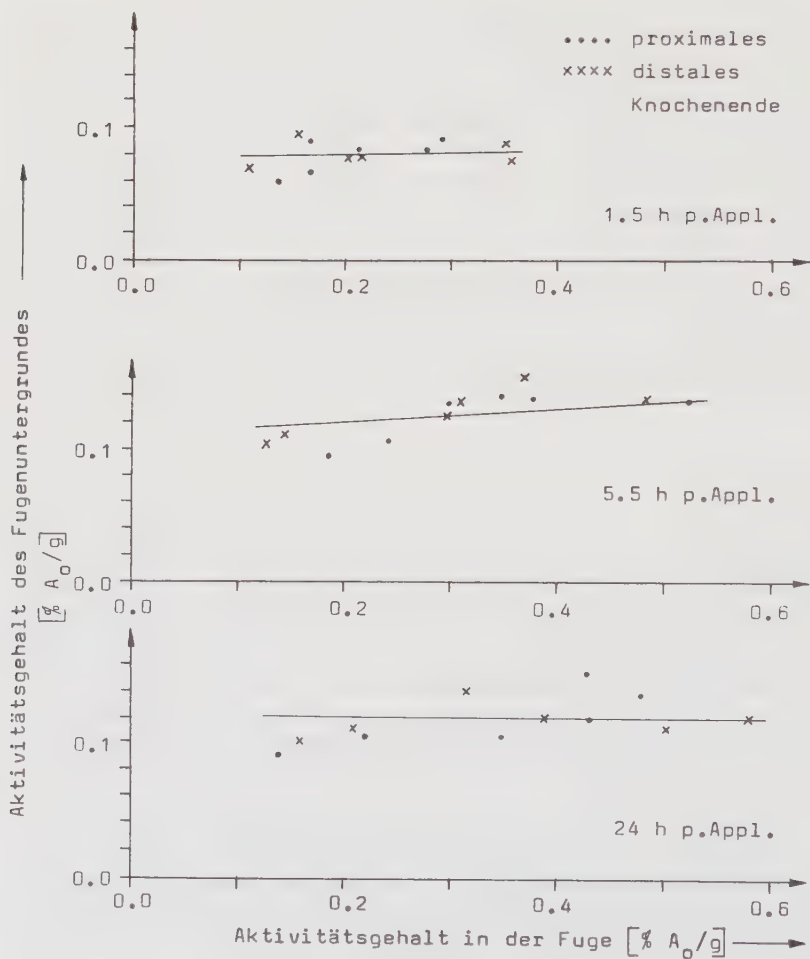


Abb. 23 Aktivitätsgehalt des Fugenuntergrundes in Abhängigkeit von dem der Fuge (junger Hund, Naßproben).

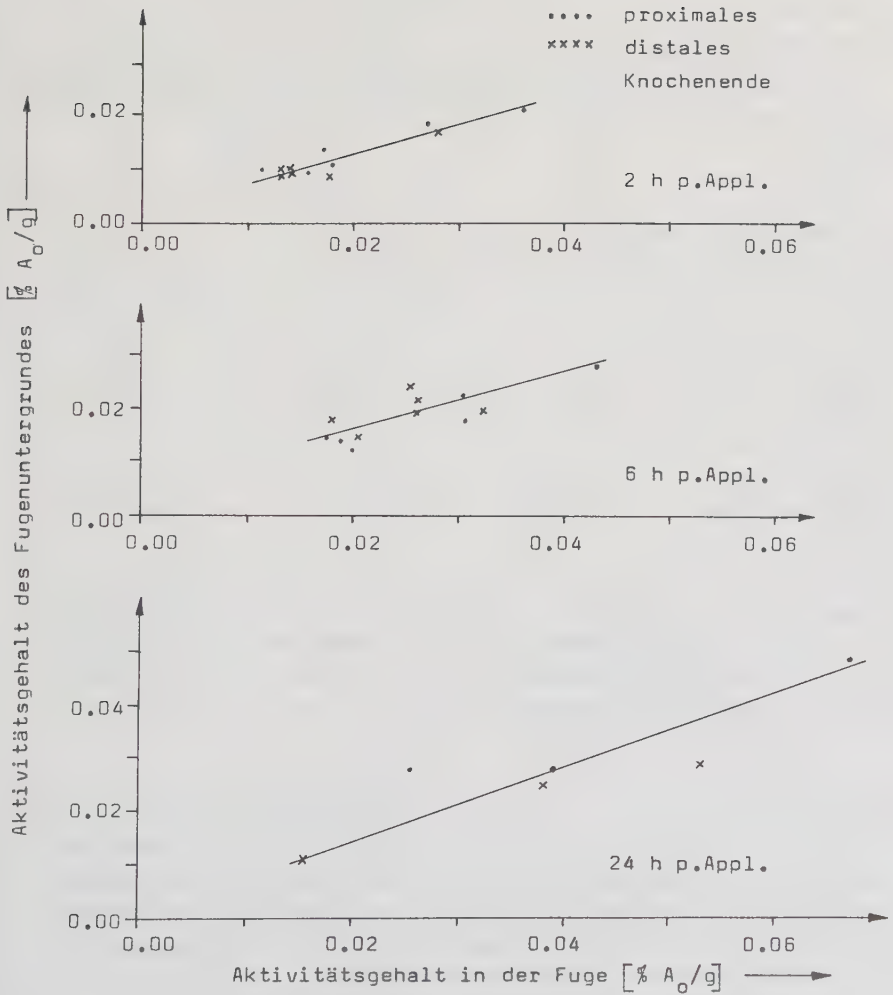


Abb. 24 Aktivitätsgehalt des Fugenuntergrundes in Abhängigkeit von dem der Fuge (erwachsener Hund, Naßproben)

Epiphysäre Wachstumszone	Fuge / Fugenuntergrund		
	Zeit nach Applikation [h]		
	A 1.5 (Golf) B 2.0 (Foxtrott)	A 5.5 (Delta) B 6.0 (Charlie)	A 24.0 (Echo) B 24.0 (Bravo)
Proximaler Humerus	2.6 1.7	2.7 1.6	3.3 1.4
Distaler Humerus	1.5 1.3	1.3 1.3	1.5 1.5
Proximale (r) Ulna / Radius	2.4 / 3.3 1.1 / 1.7	2.0 / 2.5 1.1 / 1.0	1.6 / 2.7 1.0 / 1.4
Distale (r) Ulna / Radius	4.7 / 4.0 1.3 / 1.4	4.3 / 4.4 1.4 / 1.2	4.8 / 4.4 1.4 / 1.8
Proximaler Femur	1.9 1.4	3.8 1.1	2.1 -
Distaler Femur	2.1 1.7	3.5 1.3	2.2 -
Proximale Tibia / Fibula	2.5 / 3.2 1.7 / 1.2	2.7 / 3.2 1.3 / 1.6	3.5 / 3.3 -
Distale Tibia / Fibula	2.7 / 2.9 2.1 / 1.5	2.2 / 2.3 1.6 / 1.0	2.0 / 1.9 -

Tab. 11 Aktivitätsverhältnis Fuge / Fugenuntergrund epiphysärer Wachstumszonen langer Röhrenknochen zu verschiedenen Zeiten nach Applikation (A junger Hund, B erwachsener Hund, Naßproben)

für Trockenproben zu 1.3 - 6.4 , im Mittel 3.2 , für den jungen Hund und bleibt bei 1.0 - 2.1 , fällt jedoch im Mittel auf 1.2 , für den erwachsenen Hund. Hieraus kann beim erwachsenen Hund auf etwa gleichen Wassergehalt des Fugenuntergrundes und der ehemaligen Fuge geschlossen werden. Zur Demonstration sind in der Abbildung 25 der Radioaktivitätsgehalt von Knochenproben in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Proben dargestellt. Es wird zwischen Knochenschaft, proximalem und distalem Fugenuntergrund sowie den Fugen unterschieden. Beim jungen Hund unter-

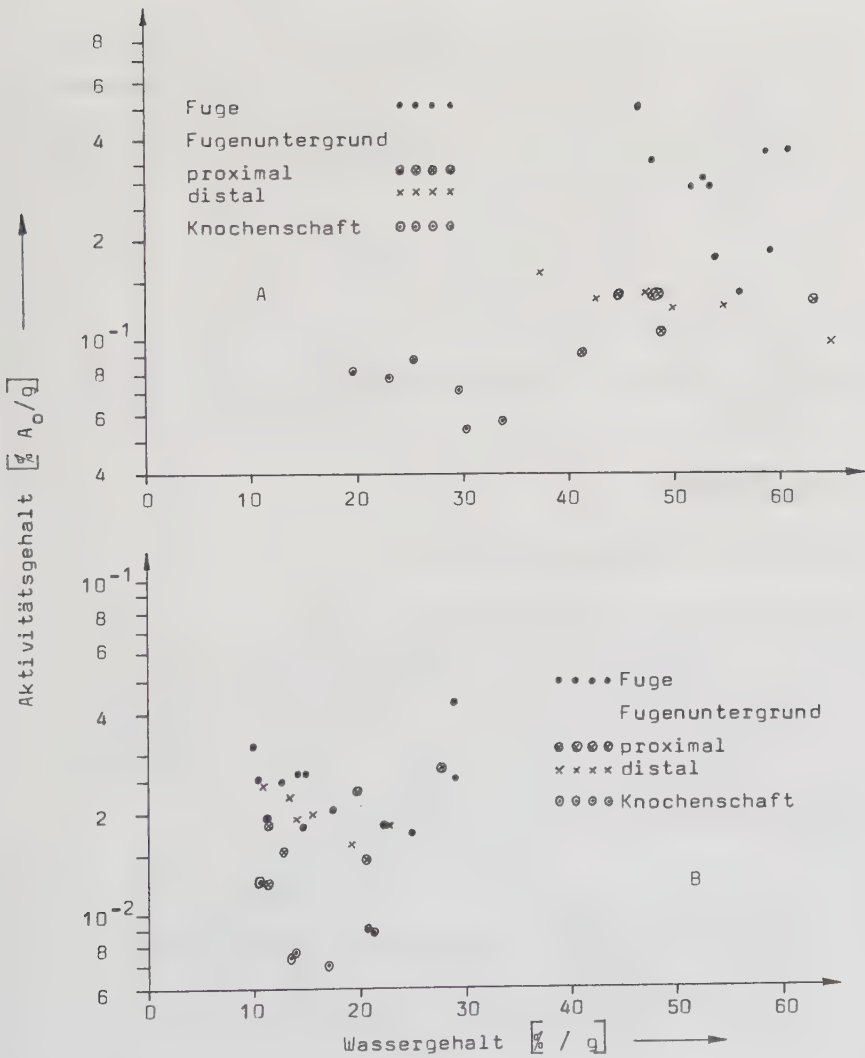


Abb. 25 Aktivitätsgehalt von Knochenproben in Abhängigkeit vom Wassergehalt (A junger Hund, B erwachsener Hund)

scheiden sich die einzelnen Knochenproben eindeutig in Aktivitätsgehalt und Feuchte — vom Schaft über proximalen und distalen Untergrund rechts und links der Fugen bis zu den Fugen. Beim erwachsenen Hund hingegen ist deutlich zu erkennen, daß die Aktivität und der Wassergehalt der Fugen in den Untergrundsbereich zu liegen kommen.

6.1.4 Verteilungsprofil des Ganzkörpers (Ganzkörperaktivitätszähler)

6.1.4.1 Patient

6.1.4.1.1 Profil (0.3 - 0.8) h p.Appl.

Aus den zerfallskorrigierten Profilen entlang der Körperlängsachse — 20 bis 50 Minuten nach Applikation aufgenommen — ist zu erkennen, daß Tc-99m-MDP sehr schnell nach Applikation urinar ausgeschieden wird (Abb.26 A, 27 A, 28 A). Zum Zeitpunkt der Ganzkörperaufnahme liegen je nach Lebensalter verschiedene Anteile der applizierten Aktivität A_0 in der Blase vor (Ganzkörperaktivitätszähler, Gammakamera, Kap.5.5.4):

Lebensalter [Jahr / Monat / Woche]	Urinäre Ausscheidung [% A_0]
(0/3/0) - (0/6/3)	22 - 26
(0/10/3) - (2/6/0)	8 - 15
(2/11/0) - (3/6/0)	16 - 20
(5/7/0) - (7/2/2)	25 - 40

Bei allen Kindern überlagert der stark ausgeprägte Blasenpeak ((8 - 40) % A_0) die Anreicherungszone im Hüftbereich. Weiter-

re Bereiche mit MDP- Anreicherung treten altersgebunden auf. Bis zum Lebensalter (0/6/3) weist der Schulter - Kieferbereich ein ausgeprägtes Maximum auf, in Knöchel- und Kniebereichen liegen keine Anreicherungen gegenüber dem Untergrund vor (Abb. 26 A). Ab (2/1/2) bis (2/6/0) sind letztere zum Teil, ab (2/11/0) immer zu beobachten (Abb. 27 A). Bei zwei Kindern im Alter von (0/10/3) sind Anreicherungen im Knöchel- und Kniebereich zu erkennen. Bei diesen Kindern wurde jedoch 'para' gespritzt. Es liegt daher eine niedrigere MDP- Anfangskonzentration im Ganzkörper vor als bei den i.v. Applikationen - bei

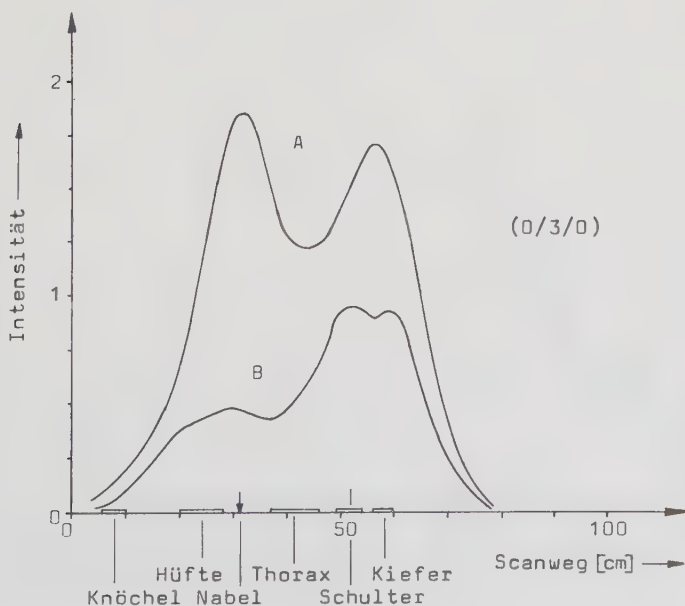


Abb. 26 Zerfallskorrigierte Körperlängsprofile (A 43' p.Appl., B 24 h p.Appl.)

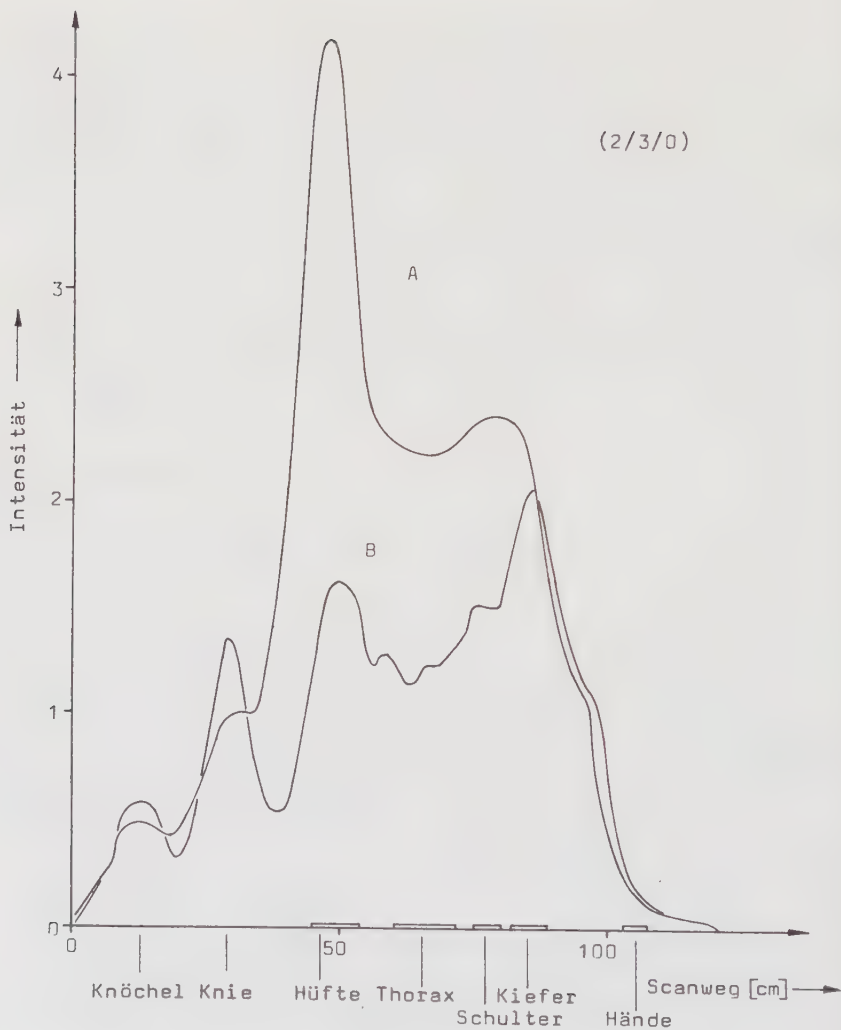


Abb. 27 Zerfallskorrigierte Körperlängsprofile (A 30' p.Appl.,
B 24 h p.Appl.)

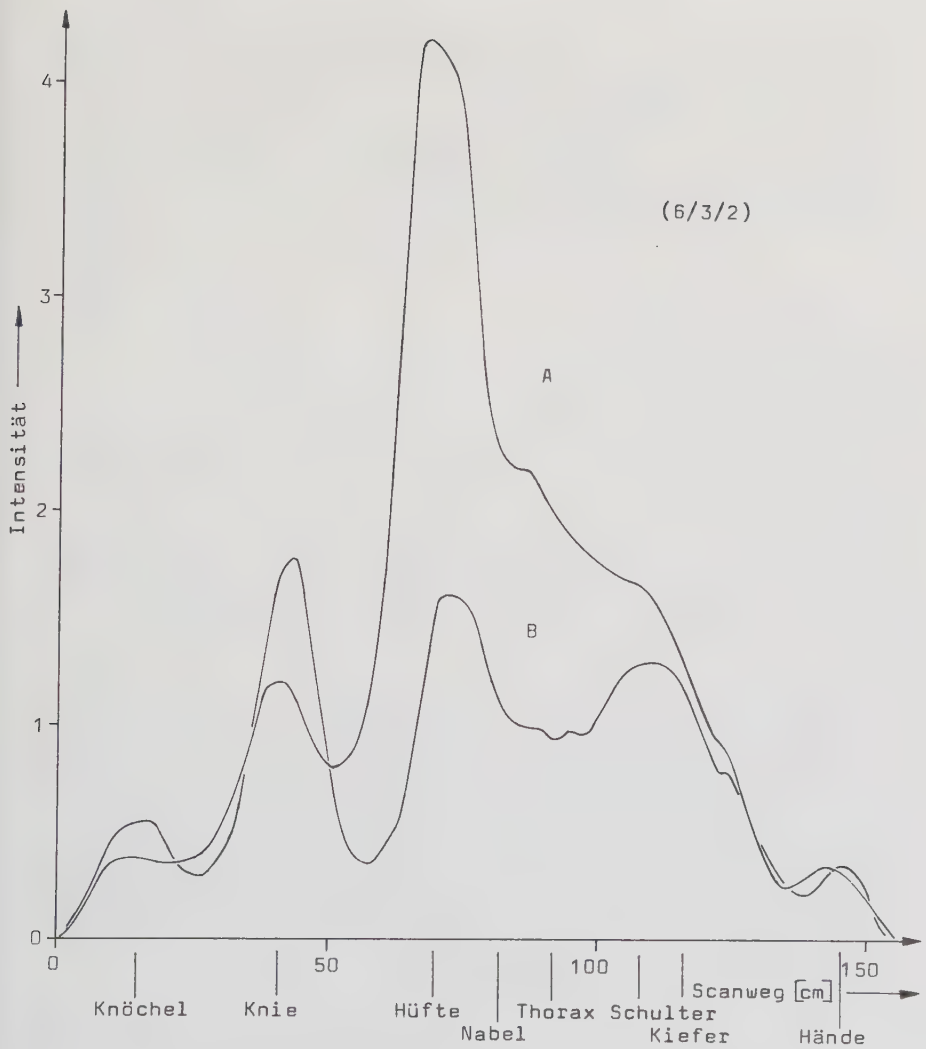


Abb. 28 Zerfallskorrigierte Körperlängsprofile (A 25' p.Appl.,
B 24 h p.Appl.)

eingehaltenem Richtwert der Aktivitätskonzentration 11,1 MBq/kg Körpergewicht. Mit wachsendem Lebensalter werden die MDP- Anreicherungen im Knöchel- und Kniebereich wesentlich ausgeprägter gegenüber der Untergrundverteilung (Abb. 28 A). MDP- Anreicherung in den Handgelenken ist ab (5/7/0) im Profil zu erkennen (Abb. 27 A, 28 A).

6.1.4.1.2 Profil 24 h p.Appl.

Das 24 h - Profil (Abb. 26 B, 27 B, 28 B) vermittelt die Bereiche mit MDP- Anreicherung wesentlich deutlicher als das Profil sofort nach Applikation; es liegen Anreicherungen im Knöchel- und Kniebereich bei allen Kindern ab (0/10/3) vor - sofort nach Applikation wegen des hohen Untergrundes nicht zu erkennen. Eine zwischenzeitliche Veränderung der im Profil auftretenden Maximal- und Minimalwerte ist auf sowohl urinaire Ausscheidung aus Untergrund und Peaks als auch - ab (2/1/2) - auf MDP- Anreicherung in epiphysären Wachstumszonen des Knöchel- und Kniebereiches zurückzuführen (Kap. 6.1.4.1.3). Die Gesamtausscheidung liegt für die untersuchten Kinder zwischen (40 - 54) % A_0 (Kap. 6.1.2). Aus Abbildung 29 geht hervor, daß aus dem Untergrund des Ganzkörpers zwischen (30 - 45) % A_0 , aus den Gebieten mit MDP- Anreicherung zwischen (3 - 15) % A_0 ausgeschieden wird. Bei einem Kind liegt 5 % MDP- Zuwachs in Gebieten mit Anreicherung vor. In Abhängigkeit von der Gesamtausscheidung (GA) lassen sich Gruppen zusammenfassen:

Lebensalter	Ausscheidung	
	aus Untergrund	aus Peaks
(0/3/0) - (0/10/3)	79 % GA	21 % GA
(2/1/2) - (3/6/0)	91 % GA	9 % GA
(5/7/0) - (7/2/2)	79 % GA	21 % GA

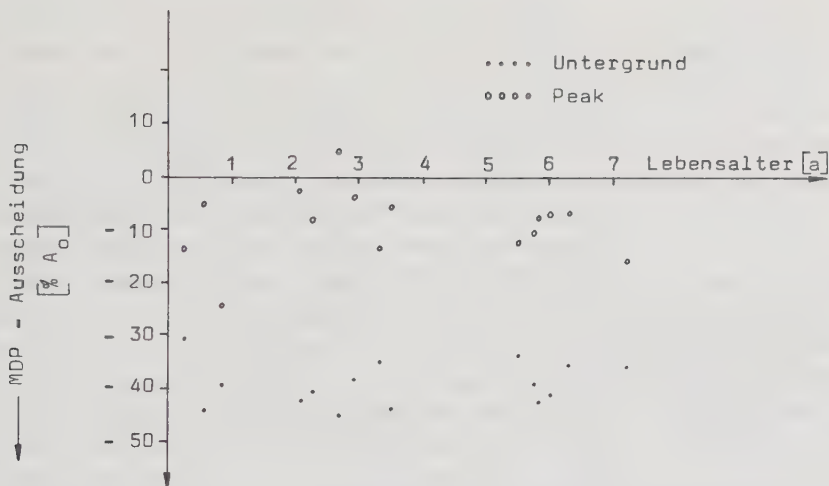


Abb. 29 Ganzkörper MDP- Ausscheidung aus Untergrund und Peak
(Patient 0/3/0 - 7/2/2 , 24 h)

In den Bereichen hoher MDP- Anreicherung finden bei (2/1/2) - (3/6/0) - jährigen Kindern Prozesse statt, die mit wesentlich geringerer Ausscheidung verbunden sind als bei den jüngeren oder älteren Kindern. Bei dieser Gruppe fällt auf, daß im Vergleich zu den anderen Kindern sofort nach Applikation weniger MDP ausgeschieden wird.

6.1.4.1.3 Bereiche

In den Abbildungen 30 a - i wird für die Körperbereiche des Ganzkörpers, wie sie aus den Ganzkörperprofilen sofort und

24 h p.Appl. zu unterscheiden sind, die MDP- Ausscheidung oder Anreicherung in Abhängigkeit vom Lebensalter nach Untergrund und Peak getrennt dargestellt. Bei Kindern bis (0/6/3) Jahren liegen sofort nach Applikation nur zwei MDP- Maxima vor - über der Hüfte und über dem Kiefer gelegen. Um eine Vergleichsmöglichkeit dieser Kinder mit den anderen zu erhalten, wurden bei allen der Kiefer-, Schulter- und Thoraxbereich sowie der Becken-Knie- und Knöchelbereich zusammengefaßt (Abb.30a,b). Bei einigen Kindern ab (0/6/3) bis (5/7/0) liegt Anreicherung im Kiefer-Schulter- und Thoraxbereich vor, die mit dem Lebensalter von 12 % A_0 auf 1 % A_0 fällt, für andere von (0/3/0) bis (3/6/0) jedoch liegt geringe Ausscheidung bis 4 % A_0 vor. Aus dem Untergrund wird bei allen Kindern ausgeschieden; die Tendenz ist mit dem Lebensalter rückläufig - von 20 % A_0 auf etwa 10 % A_0 fallend. Aus dem Becken-, Knie- und Knöchelbereich (Abb.30b) wird aus dem Untergrund mit dem Lebensalter kontinuierlich ansteigend - von 20 auf 30 % A_0 - ausgeschieden, aus den Peaks bis (1/0/0) im Mittel 14 % A_0 , ab (2/0/0) bis (7/2/2) im Mittel 8 % A_0 .

Aus der Darstellung einzelner Bereiche können folgende Ergebnisse zusammengefaßt werden:

Knöchel- Fußbereich (Abb.30c): Ausscheidung aus dem Untergrund sowie Anreicherung in den Peaks liegen in der gleichen Größenordnung. Möglicherweise liegt Verlagerung aus dem Untergrund in die Peaks vor.

Unterschenkel (Abb.30d): Alle Lebensalter betreffend Ausscheidung von etwa 1 % A_0 .

Knie (Abb.30e): Ausscheidung aus dem Untergrund und Anreicherung im Peak liegen in der gleichen Größenordnung, mit dem Lebensalter von etwa 1 % A_0 auf 4 % A_0 ansteigend.

Oberschenkel (Abb.30d): Mit dem Lebensalter ansteigende Ausscheidungskomponente von 1 auf 3 % A_0 .

Becken (Abb.30f): Ausscheidung aus dem Untergrund und Peak in nahezu gleicher Größenordnung von etwa 12 % A_0 für alle Lebensalter.

Bauch (Abb.30g): Ausscheidung bei allen Kindern etwa 6 % A_0 , ab (5/6/10) streuende Werte von 3 bis 10 % A_0 .

Thorax (Abb.30g): Ausscheidung bei allen Kindern, von 6 % A_0 mit dem Lebensalter auf 4 % A_0 zurückgehend.

Schulter- Kieferbereich (Abb.30h): Die Trennung von Untergrund und Peak ist nicht optimal möglich, jedoch liegt nur Ausscheidung aus dem Untergrund vor, die Werte streuen zwischen 4 % A_0 und 10 % A_0 für Kinder ab (2/6/0). Im Peak liegt für die gleiche Gruppe teils Anreicherung vor, von 4 % A_0 mit dem Lebensalter auf 1 % A_0 fallend, in drei Fällen geringe Ausscheidung bis 2 % A_0 .

Hände (Abb.30i): Ab (2/6/0) bis (7/2/2) liegt geringfügige Ausscheidung aus Untergrund und Peak von 0.5 % A_0 vor.

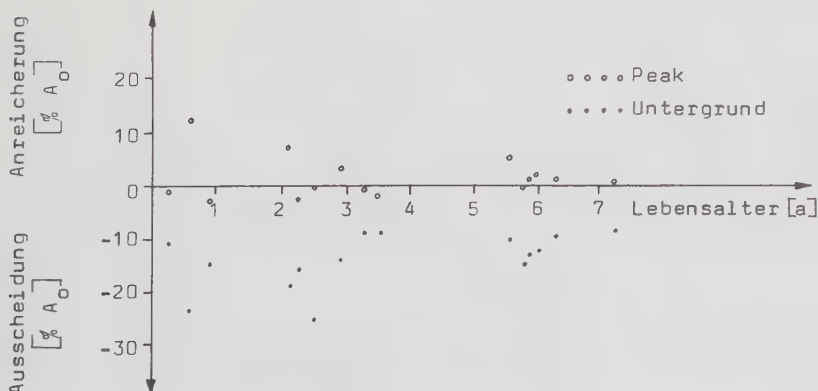


Abb. 30a MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereiche Kiefer-Schulter- Thorax (Patient 0/3/0 - 7/2/2, 24 h)

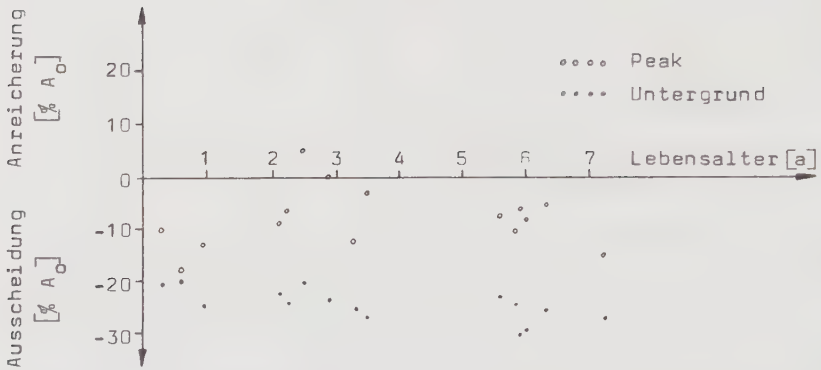


Abb. 30b MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereiche Bauch-Becken- Knie- Knöchel (Patient 0/3/0 - 7/2/2 , 24 h)

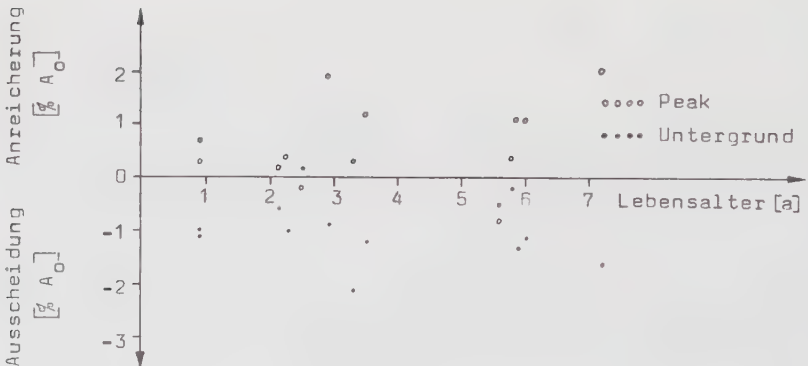


Abb. 30c MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereich Knöchel-Fuß (Patient 0/10/3 - 7/2/2 , 24 h)

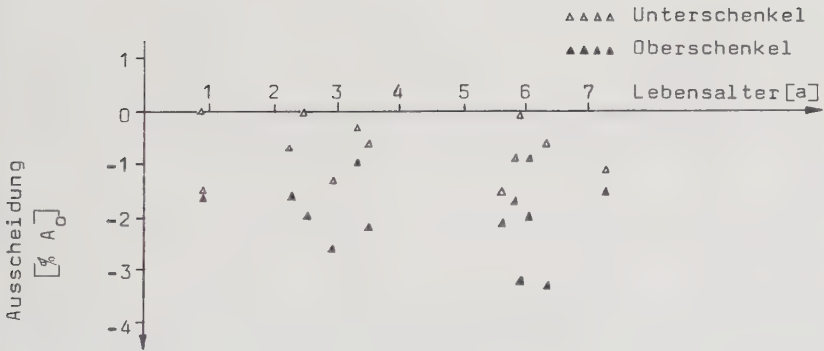


Abb. 30d MDP - Ausscheidung, Bereiche Unterschenkel und Oberschenkel (Patient 0/10/3 - 7/2/2 , 24 h)

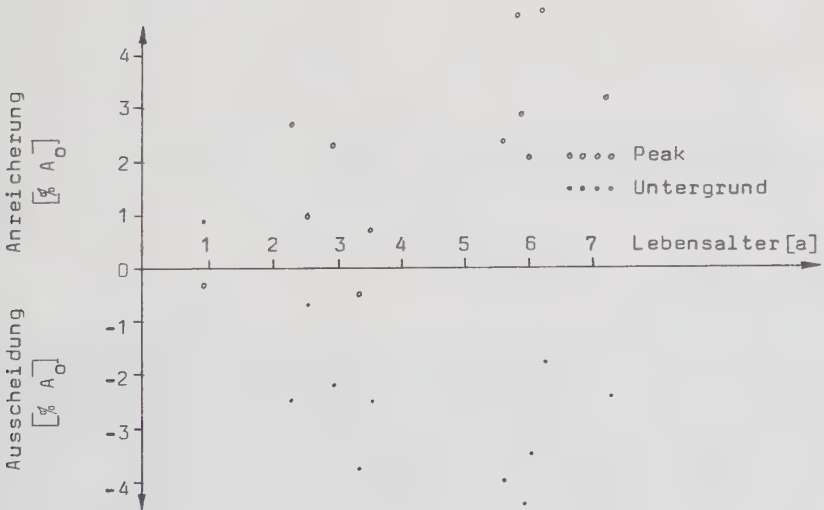


Abb. 30e MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereich Knie (Patient 0/10/3 - 7/2/2 , 24 h)

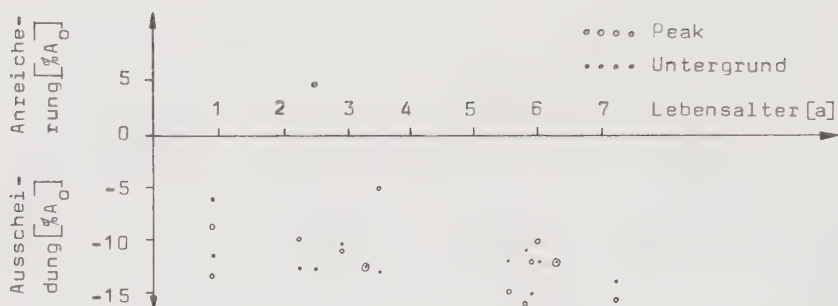


Abb. 30f MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereich Becken
(Patient 0/10/3 - 7/2/2, 24 h)



Abb. 30g MDP - Ausscheidung, Bereiche Bauch und Thorax
(Patient 0/10/3 - 7/2/2, 24 h)

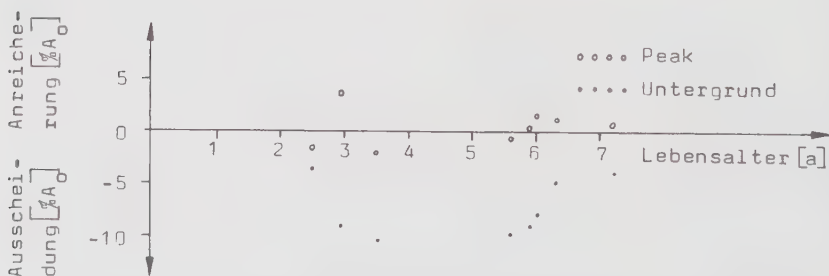


Abb. 30h MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereich Schulter-Kiefer (Patient 2/6/0 - 7/2/2, 24 h)

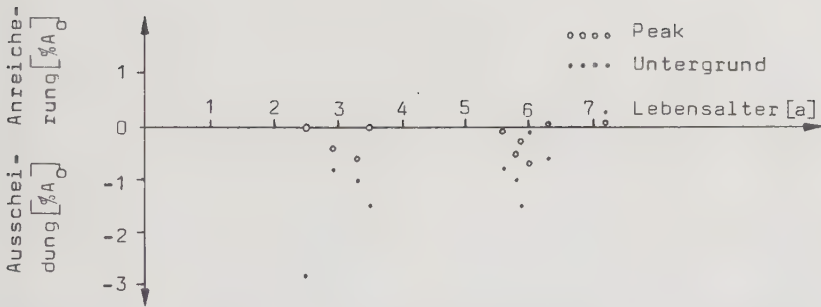


Abb. 30i MDP - Ausscheidung und Anreicherung, Bereich Hände
(Patient 2/6/0 - 7/2/2 , 24 h)

6.1.4.2 Tieruntersuchungsreihe

Die Ganzkörperprofile des jungen und erwachsenen Hundes unterscheiden sich von denen des Kindes auf Grund des Körperbaus und der dadurch bedingten Lage des Tieres bei der Aufnahme, jedoch nicht in den von den Kindern bekannten charakteristischen Gebieten mit MDP- Anreicherung (Abb.31, 32).

6.1.4.2.1 Profil (0.3 - 0.8) h p.Appl.

Die sofort nach Applikation aufgenommenen Profile des jungen Hundes weisen ein ähnliches Verhältnis des Blasenpeaks zum Kiefer- Schulterpeak auf wie bei den Kindern unter Berücksichtigung der Lebensalter ermittelt wurde:

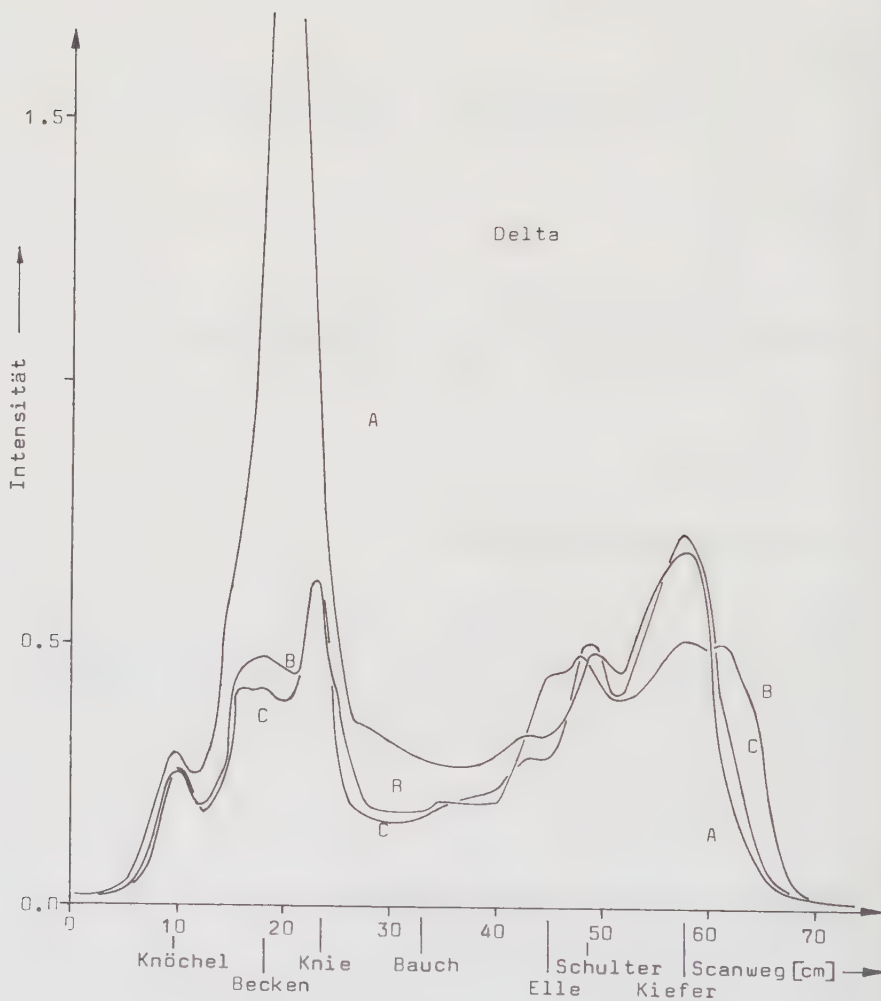


Abb. 31 Zerfallskorrigierte Körperlängsprofile (junger Hund,
A 45' p.Appl., B 4.3 h p.Appl., C 24.6 h p.Appl.)

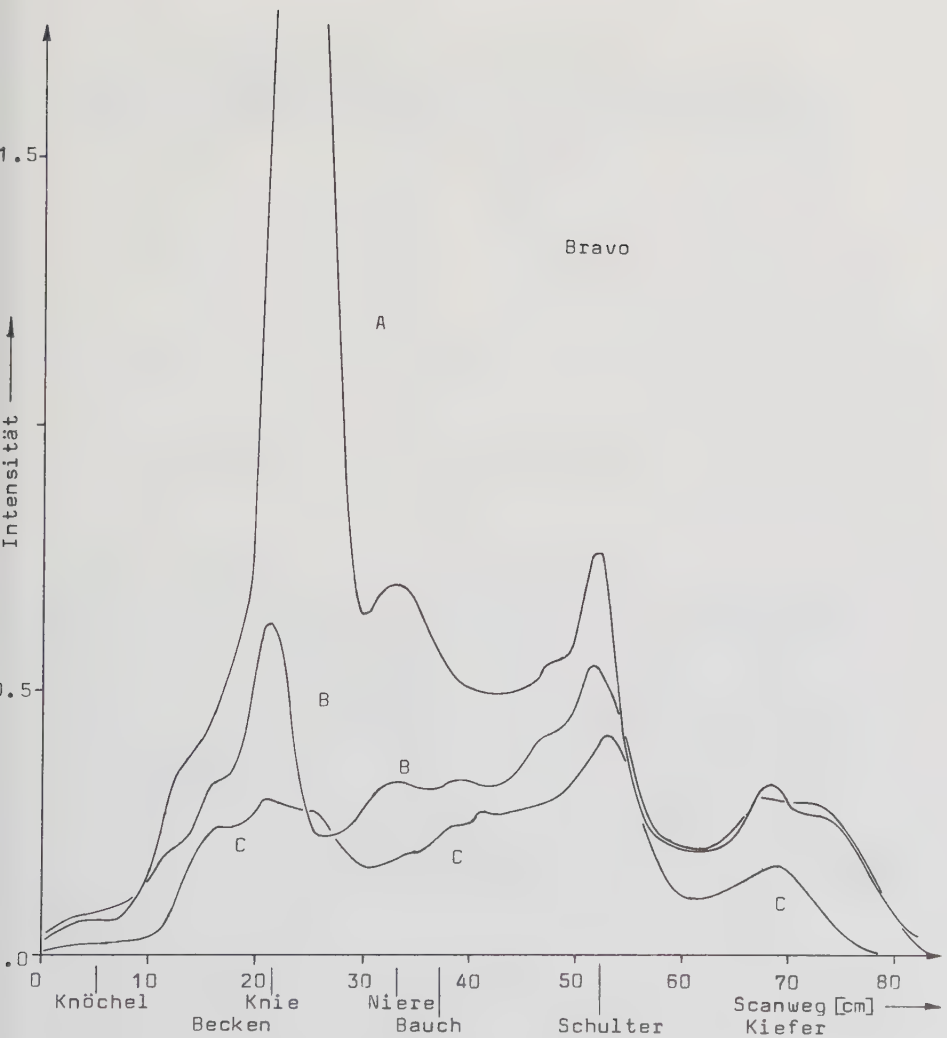


Abb. 32 Zerfallskorrigierte Körperlängsprofile (erwachsener Hund, A 35' p.Appl., B 3.1 h p.Appl., C 24.8 h p.Appl.)

Name	Lebensalter Alter * [Jahr/Monat/Woche]	Peak Blase
		Peak Kiefer - Schulter
Alpha	0 / 2 / 3 3 / 2 / 2	2.4
Delta	0 / 3 / 3 4 / 4 / 3	3.8
Echo	0 / 3 / 3 4 / 4 / 3	4.5
Golf	0 / 5 / 0 5 / 9 / 2	4.0
Kinder	0 / 3 / 0 - 1 / 0 / 0 -	1.0 - 1.7
	2 / 1 / 2 - 2 / 11 / 0 -	1.8 - 2.1
	3 / 3 / 2 - 7 / 2 / 2 -	2.9 - 3.8
	-	

Das Profil des jüngsten Hundes — sofort nach Applikation aufgenommen — gleicht dem eines Kindes bis zu einem Lebensjahr; Kiefer-, Schulter- und Ellenbogenbereich sind nicht zu trennen, und es liegt im Vergleich zu den anderen jungen Hunden eine fast dreifache Untergrundaktivität vor. Die Sofortprofile der Hunde mit Lebensaltern, die denen der Kinder zwischen (4/4/3 und 5/9/2) entsprechen, gleichen etwa denen der untersuchten Kinder ab (3/3/2 bis 7/2/2): Kiefer-, Schulter-, Ellenbogen- und Knöchelbereich heben sich eindeutig vom Untergrund ab — der Kniebereich ist erst auf Aufnahmen ab 3 h p.Appl. zu erkennen, da vorher vom Blasenpeak überlagert.

Die Sofortprofile der erwachsenen Hunde sind — abgesehen vom Blasenpeak — zum Teil weniger ausgeprägt als die der jungen Hunde. Der Blasenpeak selbst ist entsprechend der wesentlich höheren Ausscheidungsrate des erwachsenen Tieres sofort nach Applikation erheblich stärker ausgeprägt als beim jungen Tier:

Name	Lebensalter Alter * [Jahr/Monat/Woche]	Peak Blase	
		Peak Kiefer	Schulter
Foxtrott	1 / 6 / 2 18 / 0 / 0		72
Charlie	1 / 6 / 2 18 / 0 / 0		70
Bravo	1 / 9 / 3 20 / 0 / 0		30

6.1.4.2.2 Profile (2 - 24) h p.Appl. und Bereiche

In der Tieruntersuchungsreihe wurden bis zu zwei Ganzkörperprofile mehr aufgenommen als beim Patienten. Für alle vorkommenden Zeitspannen wurden aus diesen Profilen der Aktivitätsgehalt der im Profil auftretenden charakteristischen Bereiche mit und ohne MDP- Anreicherung - nach Untergrund und Peak unterschieden - ermittelt. Aus der jeweiligen Bilanz geht hervor, daß der junge und erwachsene Hund bis 3 h p.Appl. sowohl aus dem Untergrund als auch aus den Peaks die Hauptmenge MDP ausgeschieden haben:

		Ausscheidung[% A ₀]	
		(0 - 3) h p.Appl.	(3 - 24) h p.Appl.
Untergrund	junger Hund	5 - 16	1 - 5
	erwachsener Hund	31 - 41	5 - 11
Peak	junger Hund	15 - 30	1 - 10
	erwachsener Hund	16 - 40	2 - 7

Wesentliche Unterschiede liegen nur in der Ausscheidungsrate aus dem Untergrund. Gemessen an der Gesamtausscheidung (GA) beträgt die Ausscheidung aus dem Untergrund und den Peaks:

Name	Ausscheidung [% GA]	
	Untergrund	Peak
Alpha	40	60
Delta	25	75
Echo	41	59
Golf	43	57
Bravo	65	35
Charlie	60	40
Foxtrott	49	51

Die Werte unterscheiden sich von denen der Kinder. Bei den Kindern wurde aus den Peaks zwischen 10 und 20 % GA ausgeschieden.

6.1.5 Verteilungsmuster des Ganzkörpers (Gammakamera)

Im Szintigramm wird entsprechend der zur Verfügung stehenden Kamerafläche nur ein Teilbereich des Ganzkörpers eines Patienten erfaßt. Je nach Einteilung des Ganzkörpers in Körperbereiche vermitteln 3 bis 5 Szintigramme das Verteilungsmuster eines Radionuklides im Ganzkörper. Die Ganzkörperdarstellung im Szintigramm ist notwendige Voraussetzung zur Zuordnung des Verteilungsfaktors zu beliebigen Körperbereichen (Kap.5.5.4).

6.1.5.1 Patient

Neben der Lokalisation von Gebieten mit Aktivitätsanreicherung wird das Szintigramm mit dazu verwendet, das Targetvolumen eines Meßortes zu bestimmen. Eine Knieregion in Frontalaufnahme (Abb.33) zeigt distalen Femur und proximale Tibia beider Körper-



Abb. 33 Szintigramm einer Knieregion und Graphik der Röntgenaufnahme, am gleichen Tag aufgenommen (Patient, 5/10/2, Maßstab 1:1 — Bezug: DIN-A4 Format)



Abb. 34 Röntgenaufnahme der in Abbildung 33 zur getellten Hand (Abb. 33, S. 117, Maßstab 1:1,14 — Bezug: DIN-A4 Format)

6.1.5.2 Tieruntersuchungsreihe

Aus den Szintigrammen werden die Peak- zu Untergrundverhältnisse aller Gebiete mit Aktivitätsanreicherung nach dem ROI-Verfahren ermittelt und mit den aus den Knochenschnitten bekannten Peak- zu Untergrundverhältnissen verglichen, um bei der Auswertung der Patientenszintigramme sicherzugehen, die der Aufnahme zugrunde liegenden Anreicherungsgebiete realistisch nach Peak und Untergrund zu trennen (Kap.6.1.5.3).

6.1.5.3 Normierte Darstellung lokaler Radioaktivitätsverteilungen (Patient, Tieruntersuchungsreihe)

Die Auswertung der Kameradaten von Teströhrchen (Kap.5.5.3.1 und Kap.5.5.3.2) hat gezeigt, daß zu einem Peak ohne Untergrundsverteilung technisch bedingt ein Untergrund zugeordnet werden kann, der bis zu 5 % der Mittenkonzentration des Peaks beträgt. Da beim Patienten im Gegensatz zur Tieruntersuchungsreihe Knochenschnitte entfallen, um zum Beispiel die Untergrundkonzentration von Fugenbereichen langer Röhrenknochen zu ermitteln, wurden zur Klärung dieser Frage beim Patienten alle zu verschiedenen Zeiten nach Applikation erstellten Kameraaufnahmen der Patienten und der Tieruntersuchungsreihe nach der unter Kapitel 5.5.3.2 beschriebenen Methode ausgewertet und in Tabelle 12 die Untergrundkonzentrationen und Untergrundflächen 14 interessierender Bereiche mit MDP- Anreicherung zusammengestellt. Die normierte ROI- Darstellung ist folgendermaßen zu interpretieren: Geringer prozentualer Anteil der Untergrundkonzentration, gemessen an der Mittenkonzentration eines ROI, sowie große Untergrundfläche, bezogen auf die Gesamtfläche des ROI, bedeuten, daß dem ROI ein steiler Peak zugrunde liegt

ROI	Untergrundkonzentration [% MFK]			Untergrundfläche [% GF]		
	Patient	Hund jung	Hund erwachsen	Patient	Hund jung	Hund erwachsen
Fontanelle	65	-	-	55	-	-
Kiefer	60	61	65	58	52	77
Halswirbelsäule	56	-	-	49	-	-
Schulter- proximaler Humerus	32	42	43 (60)	58	58	65 (88)
Rippenfuge	57	-	-	71	-	-
Ellenbogen- distaler Humerus	43	42	(64)	69	67	(85)
Handgelenk- distale (r)	41	47	48 (61)	57	66	68 (95)
Ulna, Radius						
Niere	53	-	-	84	-	-
Blase entleert	43	46	44 (67)	43	58	66 (78)
Blase gefüllt	22	-	-	55	-	-
Oberschenkel- proximaler femur	59	59	(65)	63	65	(81)
Unterschenkel- distaler Femur	29	38	(58)	56	60	(76)
proximale Tibia, Fibula	37	46	47 (77)	62	64	59 (84)
distale Tibia, Fibula	38	42	56 (58)	58	61	63 (89)
Injektionsstelle	19	-	-	64	-	-
Teströhrchen		5			67	

Tab. 12 Untergrundkonzentration und Untergrundfläche verschiedener Gebiete mit MDP-Anreicherung - normierte ROI- Darstellung, Mittelwerte dreier Aufnahmezeiten nach Applikation (MFK Konzentration der Mittenfläche des ROI, GF Gesamtfläche des ROI, Klammerwert: ROI mit nur einer Ringfläche)

(Untergrundkomponente A), hoher prozentualer Anteil der Untergrundkonzentration, gemessen an der Mittenkonzentration, daß dem ROI ein schwach ausgeprägtes Anreicherungsgebiet zugrunde liegt (Untergrundkomponente B). Zu Anreicherungsgebieten mit Untergrundkomponente A sind abgesehen von Teströhrchen, Injektionsstelle und gefüllter Blase proximaler Humerus, distaler Femur, proximale und distale Tibia zuzuordnen, zu Anreicherungsgebieten mit Untergrundkomponente B Fontanelle, Kiefer, Halswirbelsäule, Rippenfuge, Ellenbogen, Handgelenk und der proximale Femur. Zusammengefaßt

	Untergrundkomponente			
	A		B	
	Konzentration [% MFK]	Fläche [% GF]	Konzentration [% MFK]	Fläche [% GF]
Patient	29 - 38	56 - 62	41 - 65	49 - 71
Hund jung	38 - 46	58 - 64	42 - 61	52 - 67
Hund erwachsen	43 - 56 (60 - 77)	59 - 65 (76 - 89)	44 - 65 (61 - 67)	66 - 77 (81 - 95)

ist zu erkennen, daß Anreicherungsgebiete mit Untergrundkomponente A beim Patienten ausgeprägtere Peaks aufweisen als beim jungen Hund vorliegen. Anreicherungsgebiete mit Untergrundkomponente B gleichen sich etwa, wenn von der Niere - Fläche 84 % GF - abgesehen wird, die beim Hund nicht im Szintigramm erfaßt wurde. Die Anreicherungsgebiete beim erwachsenen Hund zeigen, daß, verglichen mit dem Patienten und dem jungen Hund, die Peaks gegenüber dem Untergrund nicht mehr stark ausgeprägt sind. Ein weiteres Ergebnis der normierten ROI-Darstellung ist, daß auch beim Patienten - in der Tieruntersuchungsreihe an Hand von Knochenschnitten ermittelt - rechts und links der Wachstumsfugen langer Röhrenknochen gegenüber der Diaphyse ein erhöhter MDP-Gehalt vorliegt, was aus der Untergrundkonzentration dieser Peaks von 29 bis 38 % MFK gegenüber Peaks ohne realem Untergrund wie Teströhrchen mit 5 % MFK, Injektionsstelle mit 19 %

oder gefüllter Blase mit 22 % MFK hervorgeht.

Werden Peak- zu Untergrundverhältnisse aus den Szintigrammen - $(P/U)_{SZ}$ - mit den Daten aus der Knochenschnittserie der Tieruntersuchungsreihe - $(P/U)_K$ - verglichen, erhält man für steigende $(P/U)_K$ - Werte kleinere $(P/U)_{SZ}$ - Werte, vermutlich auf Absorptionseffekte in den den Szintigrammen zugrunde liegenden Quellvolumina zurückzuführen, die bei den $(P/U)_K$ - Werten eliminiert werden konnten (Kap. 4.1.3). Da beim Patienten andere Absorptionswege vorliegen, können die $(P/U)_K$ - Werte zur Berechnung der Strahlenexposition epiphysärer Wachstumszonen des Patienten nicht übernommen werden. Vergleichbar mit Patientendaten sind die $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnisse, im Mittel 0.9 für den erwachsenen Hund, 1.4 für den jungen Hund und 2.0 für den Patienten, alle Bereiche mit Ausnahme des proximalen Femur zusammengefaßt. Im Untergrund des proximalen Femur liegt verglichen mit den übrigen Wachstumszonen langer Röhrenknochen gegenüber der Fuge eine hohe Aktivitätskonzentration vor, gekennzeichnet durch niedrige $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnisse (0.54, 0.70 und 0.9 - in gleicher Reihenfolge). Die $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnisse deuten darauf hin, daß in der Fuge des Patienten, gemessen an der Gesamtaktivität von Fuge und Fugenuntergrund, im Mittel etwa 15 % MDP mehr angereichert wird als in der des jungen Hundes. Das Ergebnis aus der Tieruntersuchungsreihe, daß dem Peak, wiederum bezogen auf die Aktivität der gesamten Wachstumszone, etwa 20 % mehr Aktivität zuzuordnen sind, als aus dem Szintigramm bestimmbar ist, kann nicht auf den Patienten übertragen werden. Da das $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnis jedoch die Aktivitätskonzentration der Fuge und ihres Untergrundes mitbestimmt, ist anzunehmen, daß die Strahlenexposition der Wachstumszone höher ist, als in der vorliegenden Arbeit berechnet wurde: Der Anteil an der Strahlenexposition auf Grund der zusätzlichen nichtdurchdringenden Strahlungskomponenten in der Fuge ist höher, als der, der auf Grund der reduzierten γ - Strahlungskomponenten im Untergrund entfällt.

6.1.5.4 Verteilungsmuster im Organ Skelett (Patient)

Die Aktivitätskonzentration in Wachstumszonen (WZ) langer Röhrenknochen des Extremitätenskeletts wird bestimmt aus dem Verteilungsfaktor $F_G = WZ$, aus dem $(P/U)_{SZ}$ und dem Targetvolumen von Peak und Untergrund. Voraussetzung ist die Kenntnis der skelettalen Speicherrate. Diese beträgt für das 3 monatige Kind 56 %, das (1/2 - 1) jährige Kind und das (2 - 3) jährige Kind 51 %, das (3 - 3 1/2) jährige Kind 45 %, das (5 1/2 - 7) jährige Kind 47 % der applizierten Aktivität. Auf die Wachstumszonenbereiche der langen Röhrenknochen entfallen in analoger Lebensalterfolge 20 %, 12 %, 15 %, 22 % und 16 % der applizierten Aktivität oder 36 %, 24 %, 30 %, 49 % und 34 % der jeweiligen skelettalen Speicherrate. Der MDP- Komplex zeigt — alle untersuchten Wachstumszonen zusammengefaßt — in der Lebensaltergruppe (1/2 - 1) Jahr geringstes, in der Gruppe des (3 - 3 1/2) jährigen Kindes maximales Anreicherungsvermögen. Die Differenzierung nach Peak und Untergrund in der Wachstumszone führt in der oben angegebenen Lebensalterfolge zu Aktivitätskonzentrationen in der Fuge von im Mittel 5.6 (12 Daten), 2.2 (24 Daten), 2.9 (36 Daten), 3.3 (24 Daten) und 1.6 (60 Daten) % A_0/g und zu Aktivitätskonzentrationen im Untergrund zur Fuge von 0.035, 0.016, 0.010, 0.008 und 0.008 % A_0/g — etwa 0.5 % der Aktivitätskonzentration der zugehörigen Fugen. In den Abbildungen 35 a - f ist die Aktivitätskonzentration in den Fugen des Kindes bis zum Lebensalter von 7 Jahren / 2 Monaten dargestellt. Wie für die gesamte Wachstumszone festgestellt, liegt auch in den Fugen des (1/2 - 1) jährigen Kindes minimale MDP- Anreicherung vor, maximales Anreicherungsvermögen tritt — im Mittel — bis zu 8 % A_0/g jedoch in den Fugen des 3 monatigen Kindes auf. Darüber hinaus wird in den proximalen Fugen des Femur und der Tibia für das (2 - 3) jährige Kind ein Maximalwert von im Mittel (3.5 ± 0.5) % A_0/g erreicht, in den distalen Fugen der Ulna, des Radius, des Femur und der

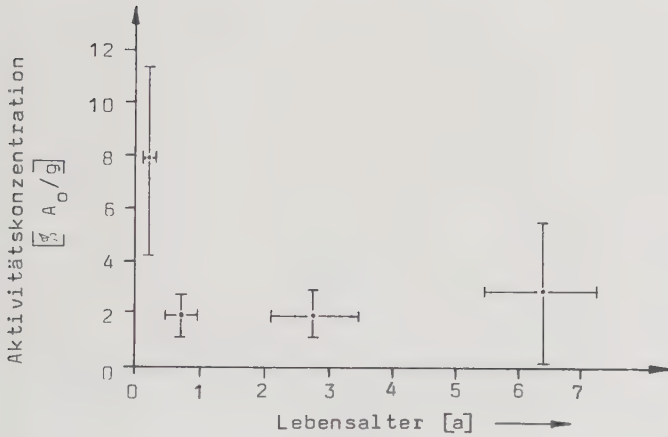


Abb. 35a Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen des proximalen Humerus (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

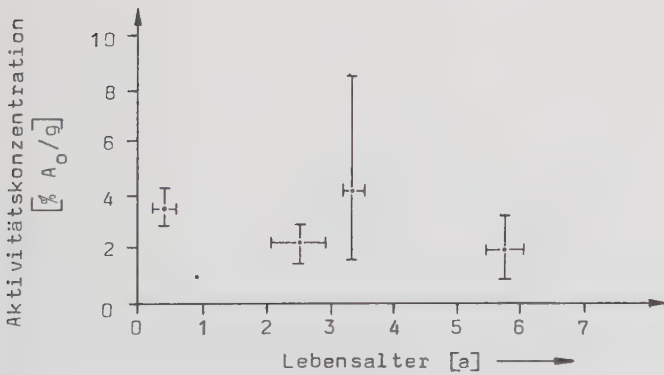


Abb. 35b Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen der distalen Ulna und des distalen Radius (Patient 0/3/0 - 6/0/0)

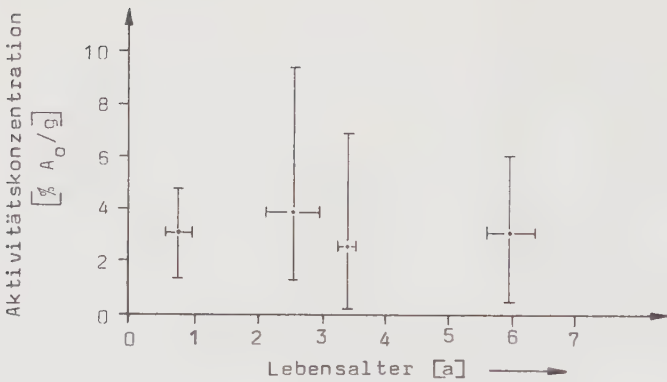


Abb. 35c Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen des proximalen Femur (Patient 0/6/3 - 6/3/2)

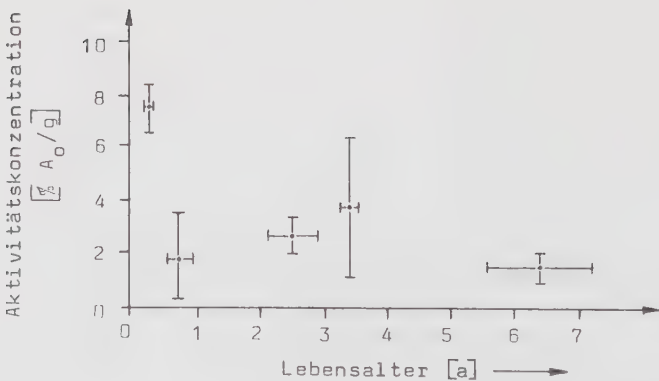


Abb. 35d Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen des distalen Femur (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

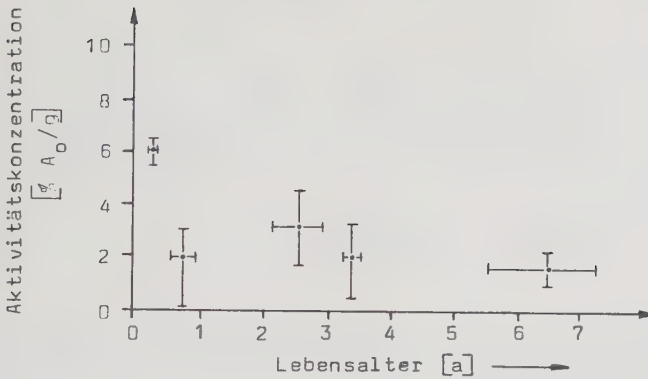


Abb. 35e Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen der proximalen Tibia (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

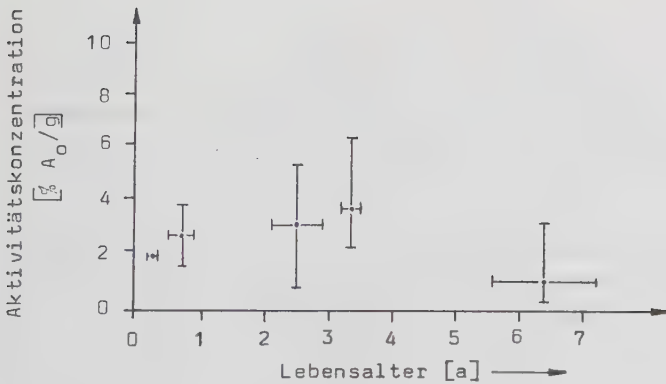


Abb. 35f Aktivitätskonzentration in Wachstumsfugen der distalen Tibia (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

Tibia ein Maximalwert von im Mittel $(4 \pm 0.5) \% A_0/g$ für das $(3 - 3 \frac{1}{2})$ jährige Kind. Der jeweilige Maximalwert fällt für proximale und distale Fugen des $(5 \frac{1}{2} - 7)$ jährigen Kindes auf im Mittel $1.6 \% A_0/g$. Die Aktivitätskonzentration der Diaphyse langer Röhrenknochen beträgt in Analogie zur Untersuchungsreihe mit dem Hund $(40 \pm 10) \%$ der Untergrundkonzentration der Fuge.

6.1.5.5 Effektive Halbwertszeitkomponenten epiphysärer Wachstumszonen (Patient)

Entsprechend den Ergebnissen aus den Ganzkörperaktivitätszählerprofilen (Kap.6.1.4.1.3) liegen alle äquivalenten Halbwertszeiten der Bereiche unter der physikalischen Halbwertszeit des $Tc-99m$. Aus den äquivalenten Halbwertszeiten der Bereiche G läßt sich die des Ganzkörpers berechnen (Kap.5.5.2); es muß gelten: $T_{GK} = \sum_{G,v} F_G Q_{Gv} T_{Gv}$. Wird diese äquivalente Halbwertszeit verglichen mit der effektiven Halbwertszeit des Ganzkörpers, ermittelt aus der Ganzkörperzählrate, sofort und 24 h p.Appl. aufgenommen, ergibt sich ein Fehler von maximal $\pm 3.2 \%$. Dieser Fehler ist auch für die äquivalenten Halbwertszeiten der epiphysären Wachstumszonen gültig.

Ein weiteres Ergebnis aus den Ganzkörperaktivitätszählerprofilen ist das Vorkommen von MDP- Anreicherung in Knie- und Knöchelbereichen einiger Kinder, was über die kombinierte Auswertung von Ganzkörperaktivitätszähler- und Gammakameradaten für diese Bereiche bestätigt werden konnte. Darüber hinaus wurden Anreicherungskomponenten im Kiefer-, Schulter-, Thorax- und Beckenbereich sowie vereinzelt in der Wirbelsäule und im Schaft von Ober- und Unterschenkelknochen ermittelt. Von Extremwerten

abgesehen treten Halbwertszeitkomponenten der Anstiegsphase zwischen 1/2 und 1 1/2 h auf. Als Beispiel ist in Abbildung 36 der Kniebereich einer Patientin - (2/3/0) - dargestellt. Die überlagerte Funktion, die die Kamerameßdaten innerhalb eines Fehlers von $\pm 3\%$ erfüllt, wird durch zwei Exponentialfunktionen beschrieben (Kap.3.1 und 5.5.3.2):

$$A_{\text{Knie}}(t) = A_0 \cdot 0.075 \left(e^{-\frac{\ln 2}{5.4} t} - e^{-\frac{\ln 2}{1.3} t} \right).$$

Von epiphysären Wachstumszonen wurden Anstiegsphasen verschieden großer Volumina um das Quellgebiet bestimmt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Anstiegsphase im gesamten Anreicherungsgebiet - Peak und Untergrund der Wachstumszone - und dem Peak konnte nicht festgestellt werden. Mit wachsendem Lebensalter kann jedoch neben etwa konstanten Werten auch eine Abnahme der Halbwertszeitkomponenten, die die zeitliche Aktivitätsanreicherung in epiphysären Wachstumszonen bestimmen, festgestellt werden (Abb.37).

Die äquivalente Halbwertszeit von Wachstumszonen langer Röhrenknochen zeigt mit dem Lebensalter einen Verlauf, der mit Ausnahme der Daten für Wachstumszonen des proximalen Humerus für die Lebensaltergruppe zwischen (2 und 3 1/2) Jahren durch ein Tief gekennzeichnet ist (Tab.13). In der Wachstumszone des proximalen Humerus liegt mit dem Lebensalter kontinuierlicher Anstieg der äquivalenten Halbwertszeitkomponente vor.

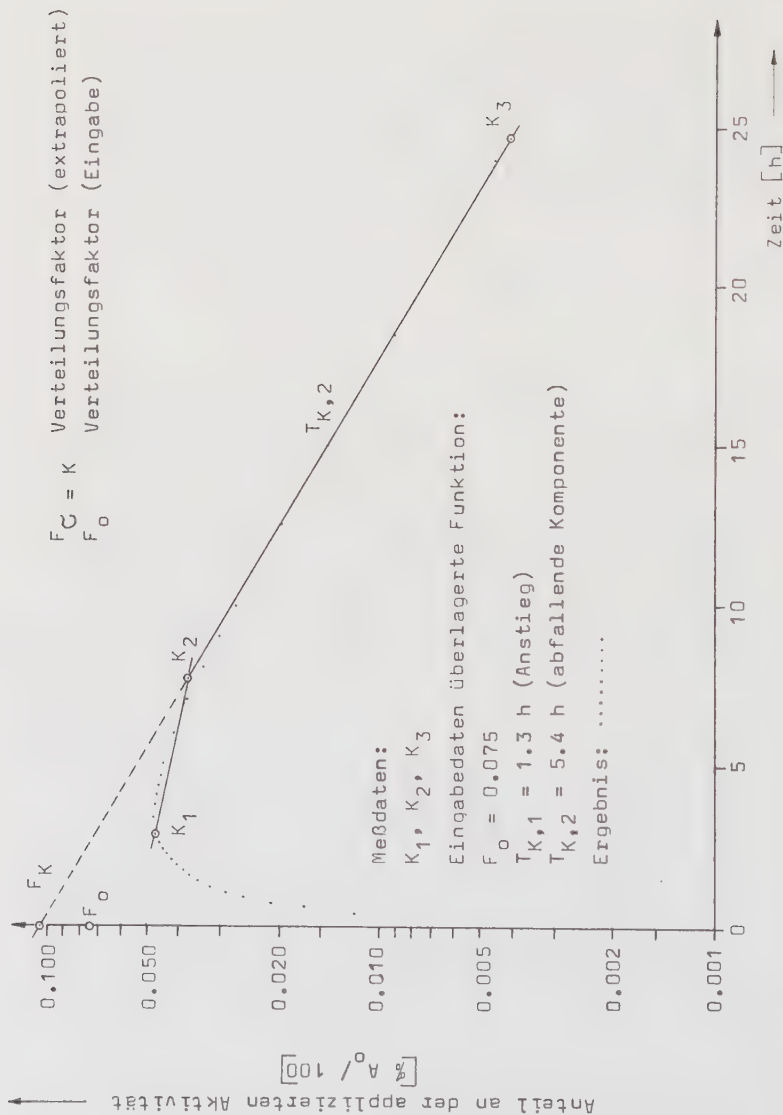


Abb. 36 MDP- Anreicherung im Knie (Patient 2/3/0)

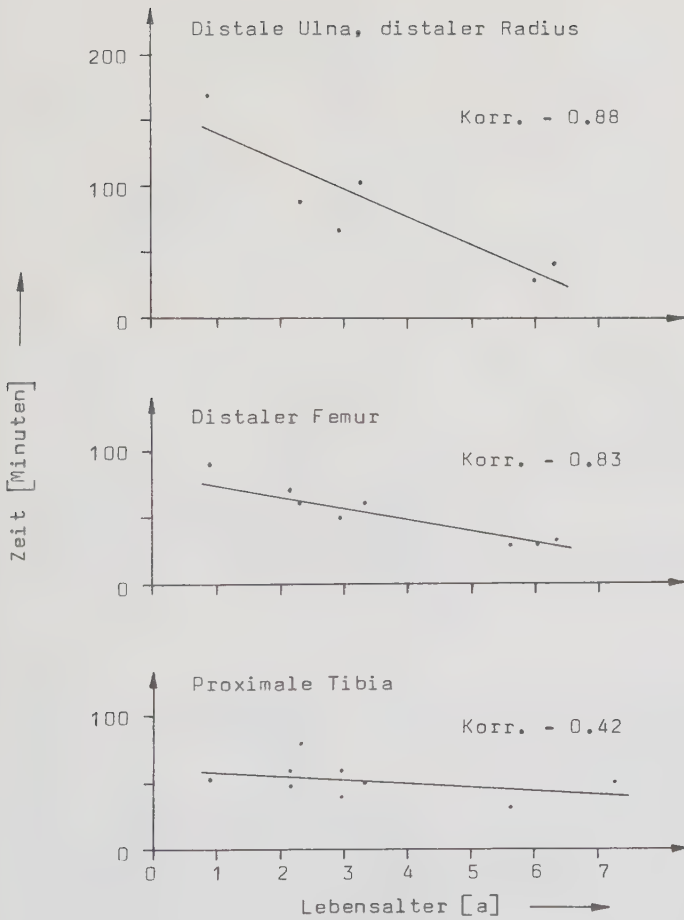


Abb. 37 Halbwertszeitkomponenten der Aktivitätsanreicherung in epiphysären Wachstumszonen langer Röhrenknochen (Patient 0/3/0 - 7/2/2, Korr. Korrelationskoeffizient der linearen Regression $R = m \sigma_x / \sigma_y$ mit Steigung m und Standardabweichung σ_x, σ_y)

Wachstums- zone	Äquivalente Halbwertszeit [h]		
	0/3/0 - 0/10/3	2/1/3 - 3/6/0	5/7/7 - 7/2/2
WZ 1	4.2 ± 0.6	5.0 ± 0.8	5.5 ± 0.5
WZ 2	4.8 ± 0.9	4.0 ± 0.8	5.3 ± 0.4
WZ 3	4.9 ± 0.4	4.4 ± 0.6	5.6 ± 0.3
WZ 4	5.4 ± 0.5	4.1 ± 0.8	5.5 ± 0.3
WZ 5	5.5 ± 0.4	4.0 ± 0.8	5.5 ± 0.4
WZ 6	5.3 ± 0.6	4.5 ± 0.8	5.3 ± 0.6
WZ 2 - WZ 6	4.8 - 5.5	4.0 - 4.5	5.3 - 5.6

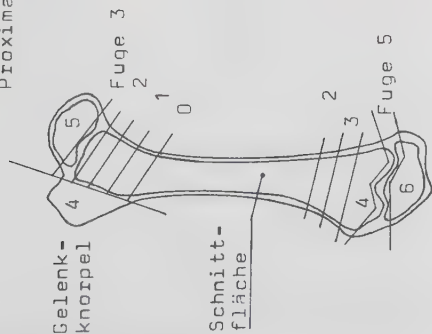
WZ 1	Proximaler Humerus
WZ 2	Distale Ulna, distaler Radius
WZ 3	Proximaler Femur
WZ 4	Distaler Femur
WZ 5	Proximale Tibia
WZ 6	Distale Tibia

Tab. 13 Äquivalente Halbwertszeit von Wachstumszonen langer Röhrenknochen (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

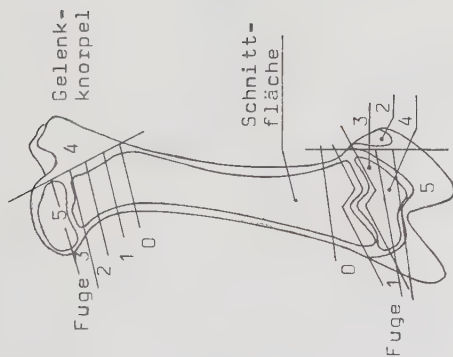
6.1.6 Verteilungsmuster langer Röhrenknochen (Tierunter- suchungsreihe)

An Hand von Knochenschnitten (Kap.4.1.3) wurden in der Tieruntersuchungsreihe Verteilungsmuster des MDP entlang der Knochenlängsachse ermittelt (Kap.6.1.3). Neben der Längsverteilung wurde in den Wachstumszonen auch eine MDP- Verteilung quer zur Knochenlängsachse festgestellt: In Abbildung 38 sind Knochenschnitte eines längsgesägten Femur (junger Hund Delta) skizziert und in den Abbildungen 39 und 40 die MDP- Verteilung entlang der Knochenlängsachse beider Knochenhälften dargestellt - mitangegeben ist der Ca- Gehalt der jeweiligen Knochenproben

Proximaler Femur

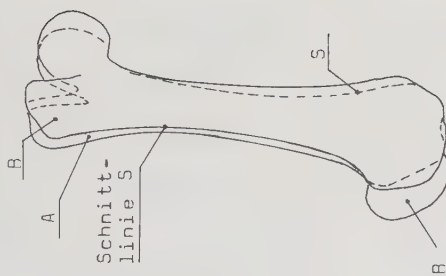


A Distaler Femur



B

Proximaler Femur



Distaler Femur

Abb. 38 Knochschnitte eines langen Röhrenknochens (A, B Knochenhälften längsge-
sägt, Ziffern Probenkennzeichnung siehe auch Abb. 39 und 40)

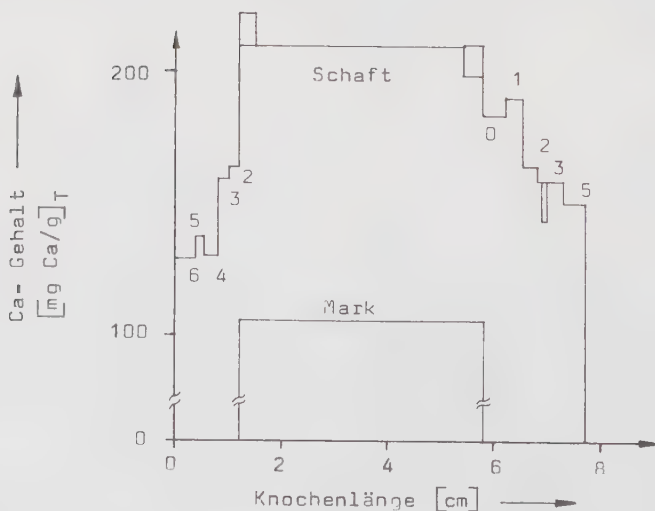
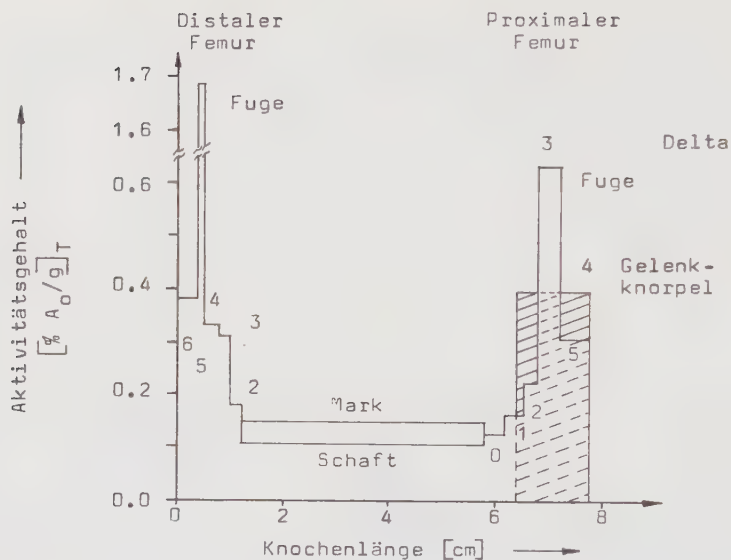


Abb. 39 MDP- und Ca- Verteilung im Femur (A- Seite der Abb.38)

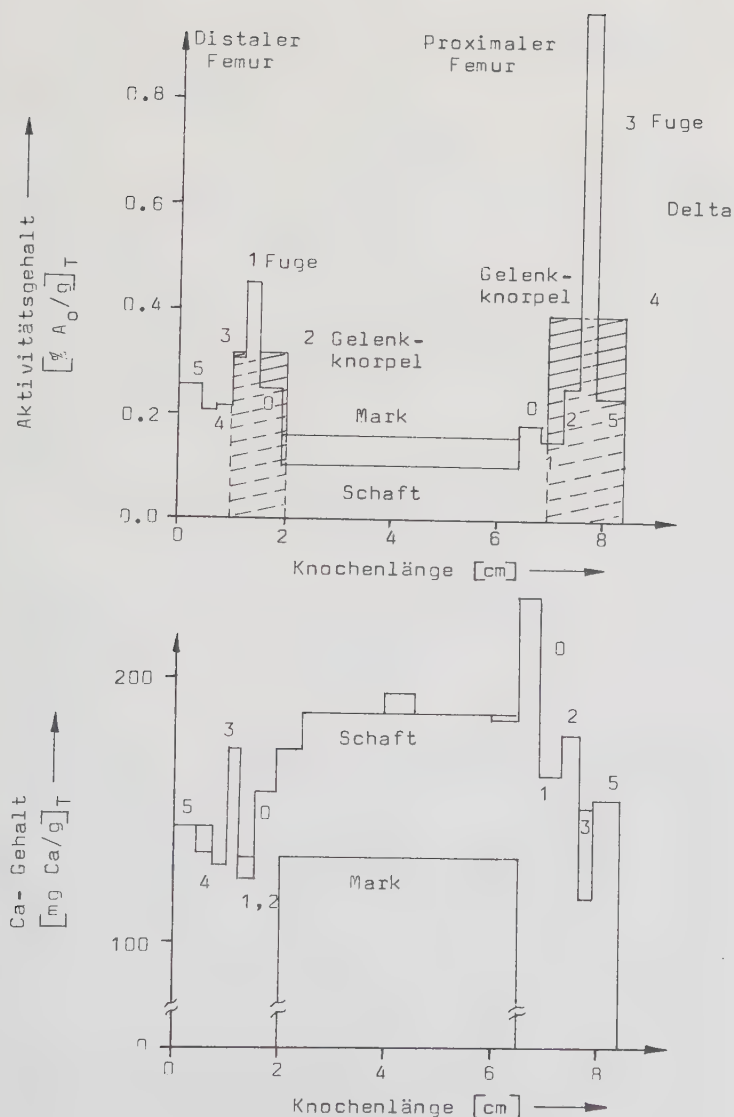


Abb. 40 MDP- und Ca- Verteilung im Femur (B- Seite der Abb.38)

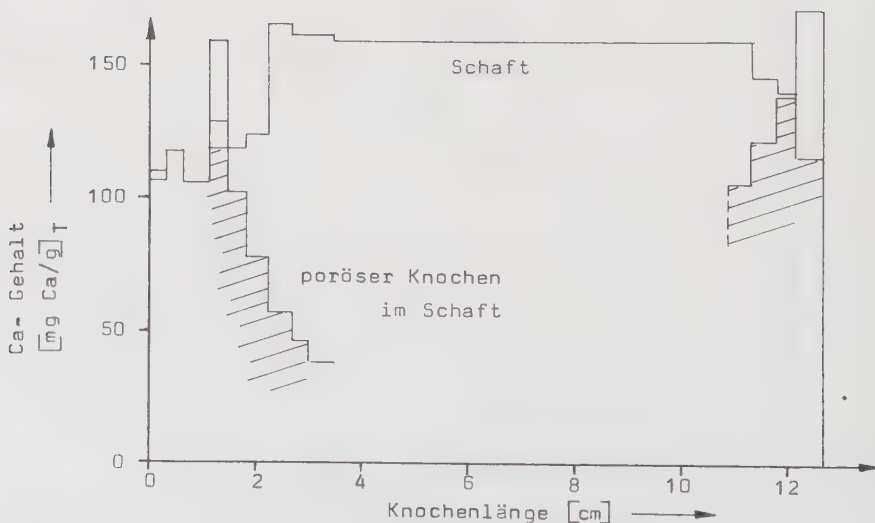
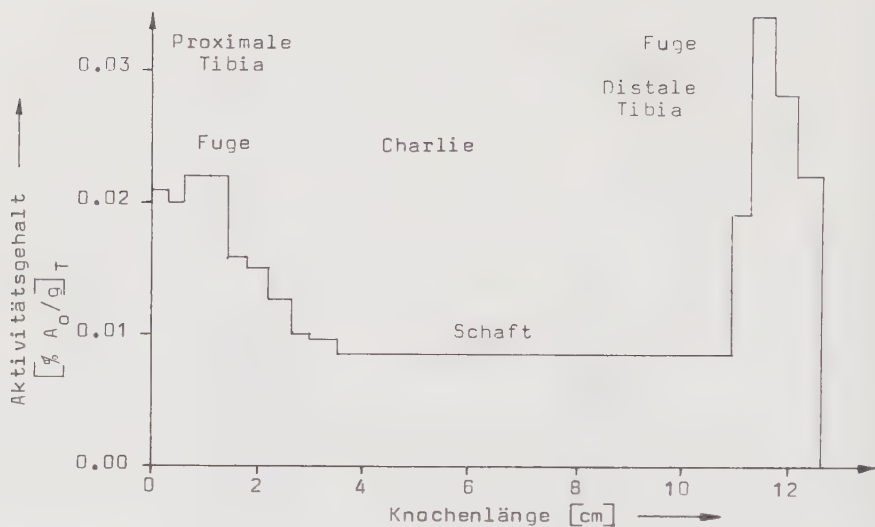


Abb. 41 MDP- und Ca- Verteilung in der Tibia eines erwachsenen Hundes

(Trockenprobe T). In Abbildung 41 ist die MDP- Verteilung in der Tibia eines erwachsenen Hundes (Charlie) dargestellt, auch hier mit Angabe zum Ca- Gehalt.

Bei Auftragung der Aktivitätsverhältnisse Fuge/ Fugenuntergrund (F/U) gegen die von Fuge zu Knochenschaft (F/Sch) erhält man für den jungen Hund 2-, 6- und 24 h p.Appl. proximale und distale Knochenenden betreffend (36 Daten) einen linearen Zusammenhang ohne (F/U)- Achsenabschnitt (Abb.42). Die Steigung beträgt $m = 0,39$ (Korrelationskoeffizient 0.94). Der MDP- Gehalt des Knochenschaftes langer Röhrenknochen des jungen Hundes beträgt somit etwa 40 % des MDP- Gehaltes des Fugenuntergrundes. In Kapitel 6.1.3 wurde in Zusammenhang mit der Ermittlung biokinetischer Vorgänge im Fugenbereich gezeigt, daß der MDP- Gehalt des Fugenuntergrundes — alle untersuchten Röhrenknochen betreffend — nahezu konstant ist, unabhängig vom MDP- Gehalt der zugehörigen Fugen. Damit kann, auf Patienten im Kindesalter übertragen, die Strahlenexposition des Knochenschaftes unter der Voraussetzung einer gleichförmigen Aktivitätsverteilung im Schaft berechnet werden.

Beim erwachsenen Hund — die ehemals knorpeligen Fugen sind optisch nicht mehr vom Fugenuntergrund zu unterscheiden — wurde wie beim jungen Hund gegenüber dem Knochenschaft MDP- Anstieg in den proximalen und distalen Knochenenden ermittelt (Abb.41), wobei zu vermuten ist, daß diese MDP- Maxima den ehemaligen Fugen zuzuordnen sind. Nach diesem Gesichtspunkt wurden analoge Daten wie für den jungen Hund zusammengestellt und in der Abbildung 42 die Faktoren (F/U) gegen (F/Sch) miteingetragen (25 Daten). Auch beim erwachsenen Hund trifft die Aussage zu, daß der MDP- Gehalt der Diaphyse langer Röhrenknochen 40 % des des Fugenuntergrundes beträgt (Ast A in Abb.42). Zu berücksichtigen ist beim erwachsenen Hund, daß der MDP- Gehalt des Fugenuntergrundes mit dem MDP- Gehalt der ehemaligen Fugen an-

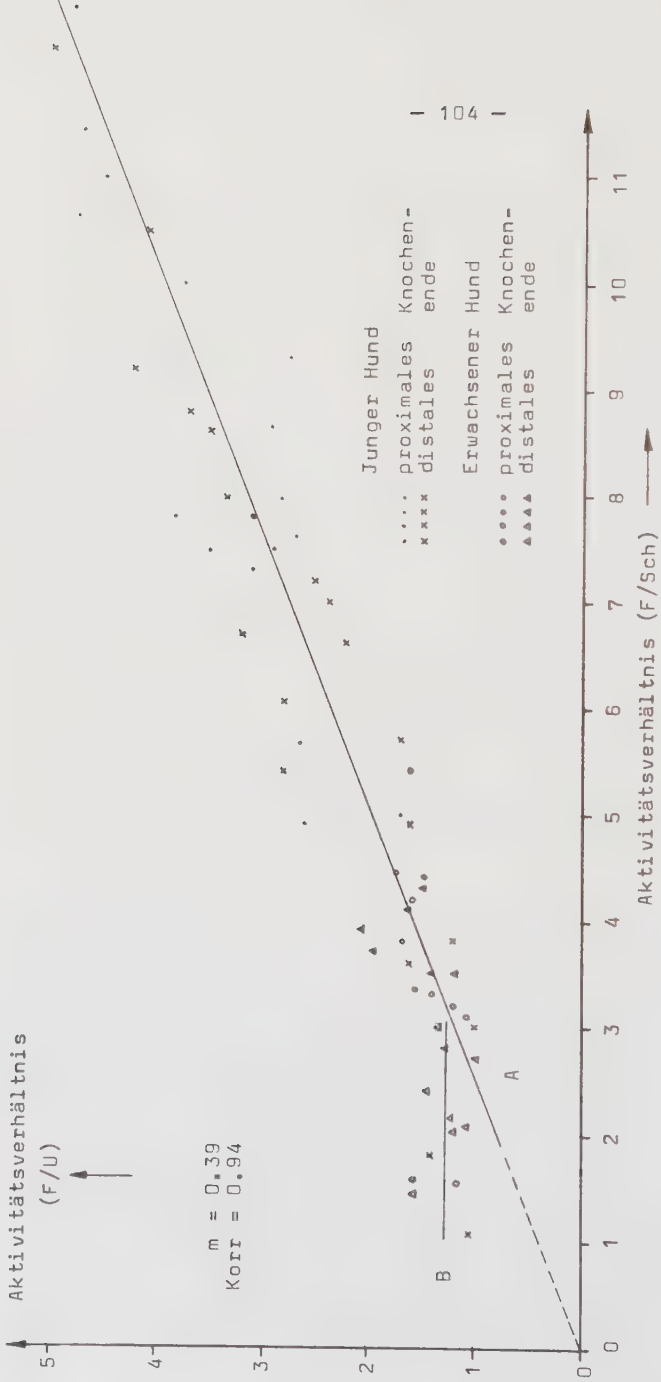


Abb. 42 Aktivitätsverhältnis Fuge zu Fugenuntergrund (F/U) in Abhängigkeit vom Aktivitätsverhältnis Fuge zu Knochenschaft (F/Sch) — m Steigung, Korr Korrelationskoeffizient

steigt (Kap.6.1.3), der MDP- Gehalt der Diaphyse somit ein Gefälle aufweist, falls im proximalen und distalen Fugenuntergrund verschiedene MDP- Daten anzutreffen sind (Ast 8 in Abb. 42): Für vereinzelte Proben beträgt der MDP- Gehalt der Diaphyse zwischen 60 und 85 % des des Fugenuntergrundes.

6.1.7 Anreicherung des MDP in der Fuge, im Fugenuntergrund und der Diaphyse (Tieruntersuchungsreihe)

Aus der Aktivitätskonzentration von Knorpel und Knochenproben zu verschiedenen Zeiten nach Applikation (Kap.6.1.3) ist zu erkennen, daß der MDP- Komplex während der Beobachtungszeit bis 24 h p. Appl. in den Wachstumszonen und der Diaphyse langer Röhrenknochen des Hundes angereichert wird. Lediglich in der Diaphyse des jungen Hundes tritt ab etwa 6 h p. Appl. Ausscheidung auf. Die Speicherrate ist mit der Zeit nach Applikation rückläufig (Abb.43 und 44). In Abbildung 45 ist das Verhältnis der Speicherrate von Fuge und Untergrund sowie das von Untergrund und Diaphyse für den jungen, in Abbildung 46 für den erwachsenen Hund dargestellt. Das Speicherratenverhältnis von Fuge und Untergrund zeigt beide Lebensalter betreffend Konstanz. Der MDP- Komplex ist sowohl in der Fuge als auch in der verknöchernden Epiphyse und Metaphyse — dem Untergrund zur Fuge — , somit im gesamten Wachstumszonenbereich einem Kompartiment zuzuordnen. Das Speicherratenverhältnis von Untergrund und Diaphyse fällt mit der Zeit nach Applikation auf Grund zunehmender Speicherrate in der Diaphyse und auf Grund von Ausscheidung aus der Diaphyse — gekennzeichnet durch ein negatives Speicherratenverhältnis. Die Diaphyse langer Röhrenknochen ist ein weiteres Kompartiment des MDP- Komplexes im Organ Skelett.

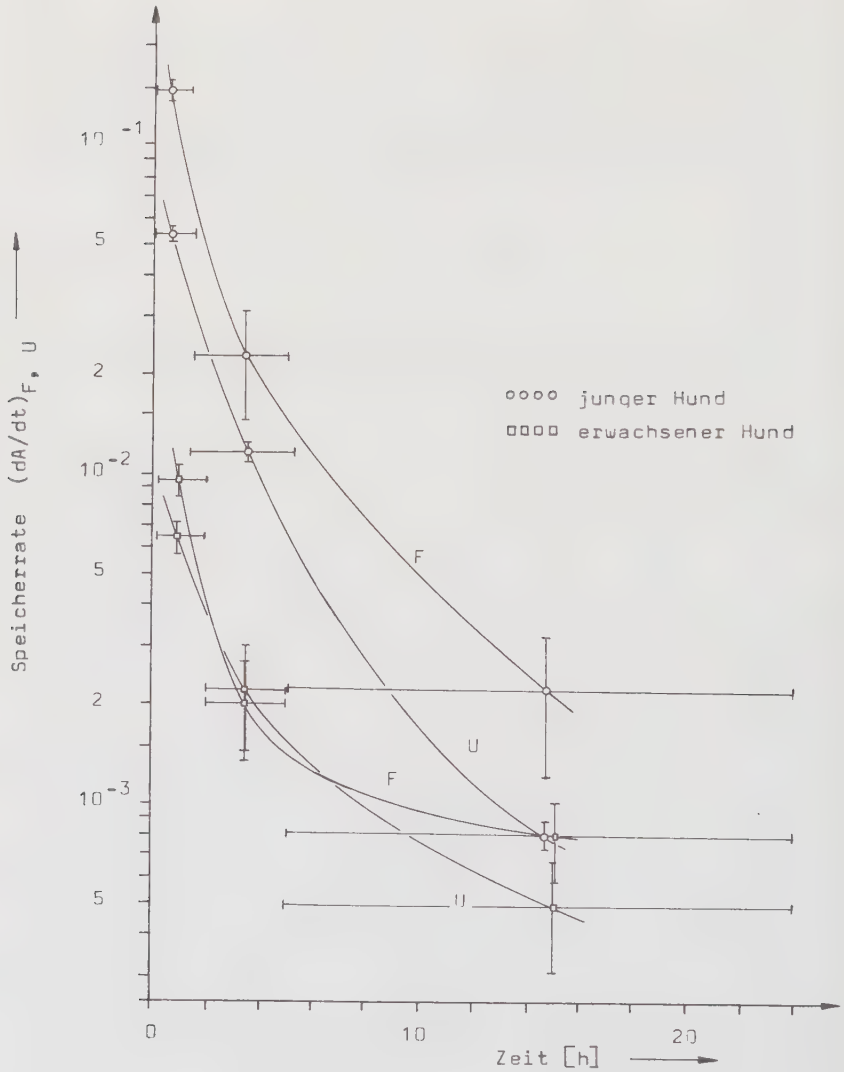


Abb. 43 Speicherrate des MDP in Wachstumszonen (F Fuge, U Untergrund - proximal und distal zusammengefaßt)

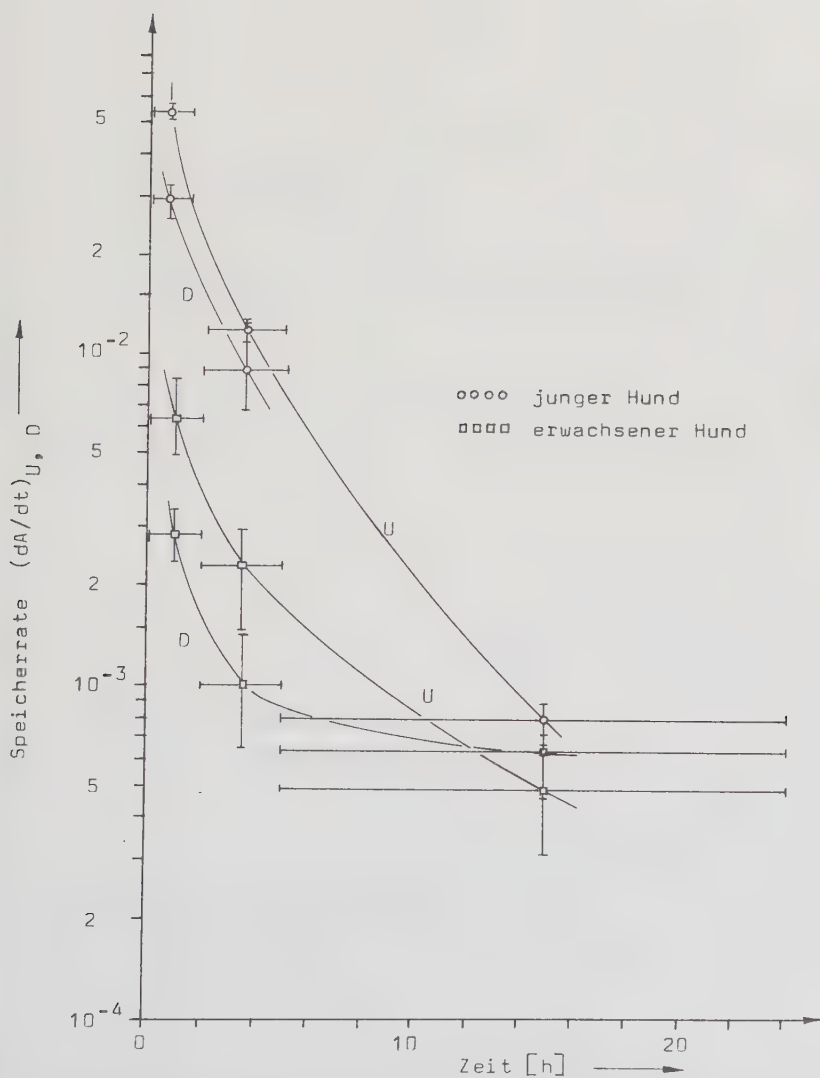


Abb. 44 Speicherrate des MDP im Fugenuntergrund (U) und der Diaphyse (D)

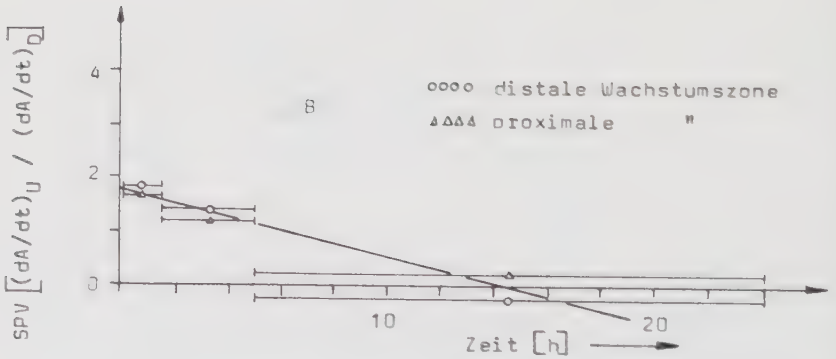
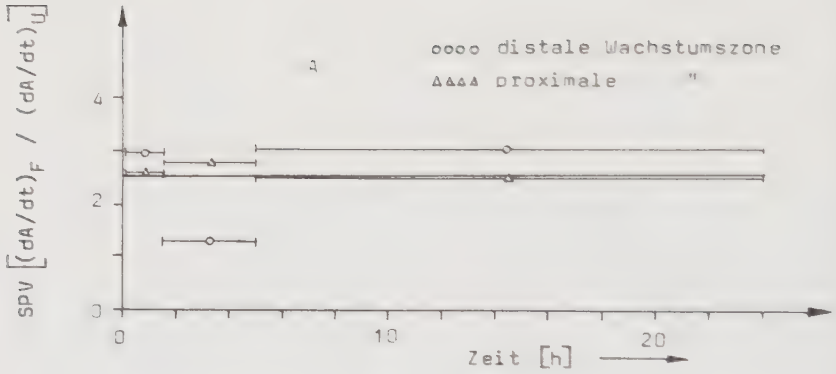


Abb. 45 Speicherratenverhältnis (SPV) von Fuge (F) zu Fugen-
 untergrund (U) - A - und Untergrund zu Diaphyse (D)
 - B - (junger Hund)

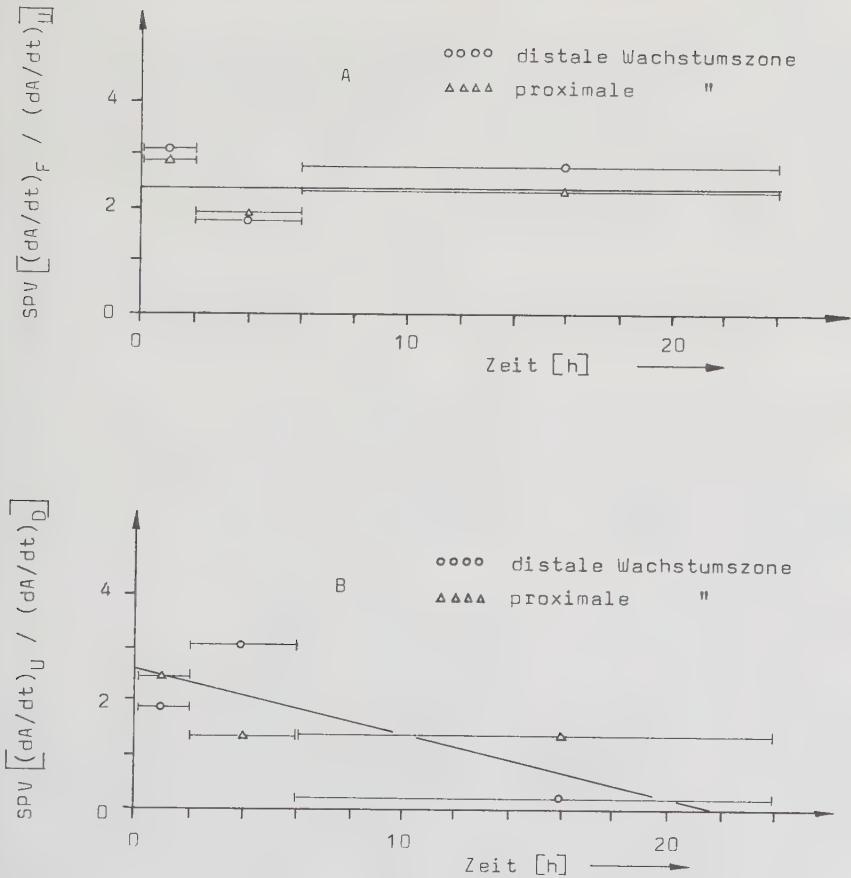
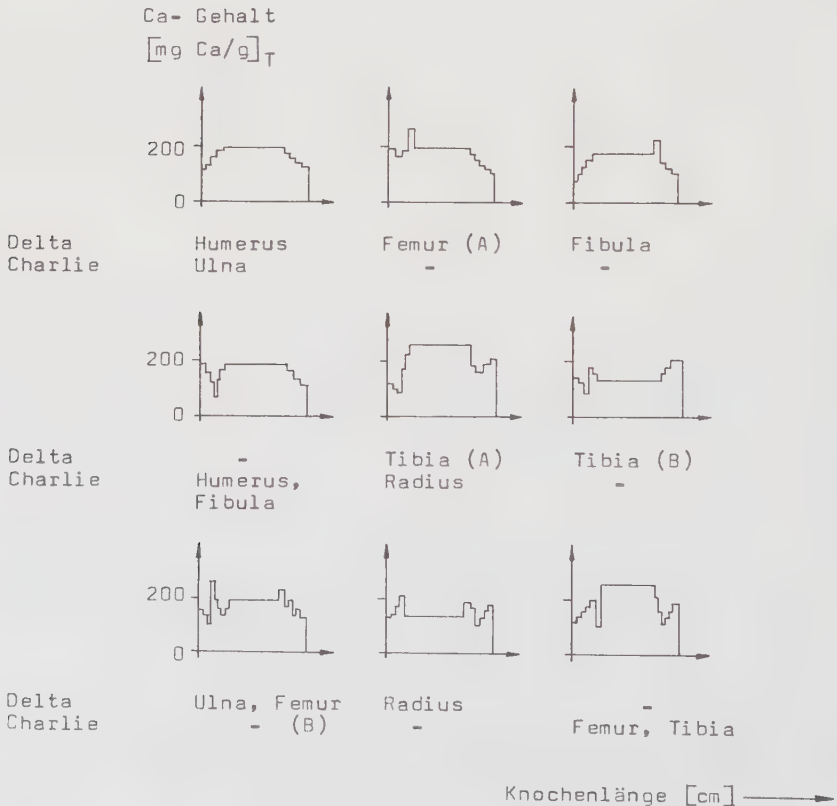


Abb. 46 Speicherratenverhältnis (SPV) von Fuge (F) und Fugen-
untergrund (U) – A – und Untergrund zu Diaphyse (D)
– B – (erwachsener Hund)

6.2 Ca- Verteilung langer Röhrenknochen (Tieruntersuchungsreihe)

Neutronenaktivierungsanalytisch bestimmt (Kap.5.5.6) wurden knochen- bzw. wachstumsspezifisch verschiedene Ca- Verteilungen in langen Röhrenknochen des jungen Hundes (Delta) und des erwachsenen Hundes (Charlie) ermittelt und in folgenden Skizzen schematisch dargestellt:



Auf der y- Achse des Koordinatensystems ist jeweils der Calciumgehalt pro Gramm Knochenprobe (T trocken), auf der x- Achse - beginnend am Knie bzw. der Elle, endend mit den proximalen oder distalen Knochenenden Hüfte oder Fuß bzw. Schulter oder Hand - die Knochenlänge in linearem Maßstab aufgetragen. Es treten gleichförmiger Ca- Anstieg vom Knochenende zum Schaft und gleichförmiger Ca- Abfall vom Schaft zum Knochenende auf, sowie, gemessen am Ca- Gehalt des Knochenschafts , Ca- Maxima und Ca- Minima, letztere nur in den proximalen und distalen Knochenenden. Wie aus den Ca- Verteilungen entlang der Knochenlängsachsen zweier in Längsrichtung zersägter Knochen hervorgeht, liegt auch senkrecht zur Knochenlängsachse eine ungleichförmige Ca- Verteilung vor (Femur und Tibia, junger Hund).

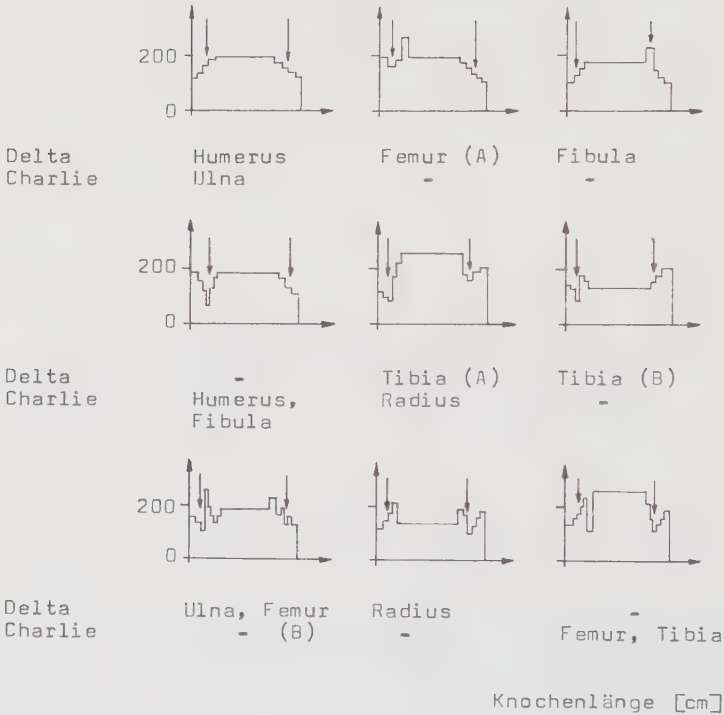
Der Ca- Gehalt pro Gramm Trockenprobe wurde für den jungen Hund zwischen 80 und 265 mg Ca/g, für den erwachsenen Hund zwischen 95 und 230 mg Ca/g bestimmt. In den Fugen des jungen Hundes liegt der Ca- Gehalt zwischen 80 und 200 mg Ca/g , in den ehemaligen Fugen des erwachsenen Hundes im Bereich zwischen 100 und 150 mg Ca/g .

6.3 Kombinierte Darstellung der MDP- und der Ca- Verteilung langer Röhrenknochen (Tieruntersuchungsreihe)

Da der Ca- Gehalt von Knochenproben bekannten MDP- Gehaltes bestimmt wurde, ist es möglich, für den jungen Hund (Delta) und den erwachsenen Hund (Charlie) beide Verteilungen kombiniert darzustellen. Die MDP- Maxima der Fugen (Delta) oder ehemaliger Fugen (Charlie) liegen fast ausschließlich - zu 95% - im Gebiet mit Ca- Anstieg oder Ca- Abfall oder im Ca- Tief der Röhrenknochen, in den schematisch dargestellten Ca- Verteilun-

gen durch Pfeile gekennzeichnet:

Ca- Gehalt
 $[mg\ Ca/q]_T$



Minimale MDP- Werte und maximale Ca- Werte treten gleichzeitig nur in der Diaphyse auf. Gegenüber dem MDP- Gehalt von Knochenproben der Diaphyse um etwa 50 % erhöhter MDP- Gehalt von Knochenmarksproben ist gekoppelt mit etwa halbem Ca- Wert der Knochenmarksproben, gemessen am Ca- Wert von Knochenproben der

Diaphyse. Möglicherweise wird die MDP- Verteilung im Röhrenknochen vom gegebenen Ca- Gehalt mitbestimmt.

6.4 Autoradiographie (Tieruntersuchungsreihe)

Die Autoradiographie von Fugenbereichen des proximalen Humerus und der proximalen Tibia der linken Körperseite des Hundes Golf zeigten diffuse Aufhellung des verwendeten Filmmaterials. Eine Aussage zur Mikroverteilung des Tc-99m-MDP im Grenzgebiet Epiphysenkern / Epiphysenfuge und Epiphysenfuge / metaphyseale Wachstumsplatte ist unter der Voraussetzung einer Applikation von 11.1 MBq pro kg Körpergewicht nicht möglich. Die Aktivitätskonzentration im Fugenbereich der proximalen Tibia und des proximalen Humerus des untersuchten jungen Hundes betrug 1.5 h p. Appl. im Mittel 37 kBq/g (1 μ Ci/g). Das Einbettverfahren beanspruchte 2 Halbwertszeiten, in der Probe lag bis zu Beginn der Exposition noch 9.3 kBq/g (0.25 μ Ci/g) vor, aufgesplittet zu 4.8 kBq/g (0.13 μ Ci/g) in der Fuge und zu 4.4 kBq/g (0.12 μ Ci/g) im Untergrund zur Fuge. Als Nachweisgrenze ist 37 kBq/g (1 μ Ci/g) bei einer Expositionszeit von 20 Tagen zu erachten oder 740 kBq/g (20 μ Ci/g) bei einer Expositionszeit von 1 bis 2 Tagen, was bei gleichem Anreicherungsverhalten des MDP- Komplexes in Wachstumszonen des jungen Hundes wie beim Patienten erfüllt gewesen wäre. Beim Patienten liegen auf den Applikationszeitpunkt und die applizierte Aktivität bezogen im Mittel 3.3 MBq/g Fuge (90 μ Ci/g Fuge) vor.

6.5 Dosisverteilung im Skelett des Kindes

Die vorliegenden Dosiswerte von Anreicherungsgebieten des kindlichen Skeletts basieren auf patientenspezifisch differierenden Eingabedaten: Beide Körperseiten betreffend wurden der Verteilungsfaktor, das Peak- zu Untergrundverhältnis, die äquivalenten Halbwertszeiten sowohl des Peaks als auch des Untergrundes, Peak- und Untergrundkoordinaten berücksichtigt. Als Untergrundvolumina von Fugenbereichen wurden Kugel- und Zylinderschale um den Peak eines Fugenbereiches als möglich erachtet, wobei der Zylinder in den meisten Fällen zutreffender erscheint. Basierend auf Ergebnissen aus der Tieruntersuchungsreihe wurde das Peakvolumen durch das einer schmalen Scheibe beschrieben. Die Tiefe von Anreicherungsgebieten wurde an Hand seitlicher Röntgenaufnahmen gleicher Zonen abgeschätzt und geht mit 75 % der im Szintigramm dargestellten Breite in die Volumina von Zylinder und Scheibe ein.

In den Abbildungen 47 a - i ist jeweils eine Gesamtdosis angegeben. In diese Dosis gehen im Fall von Wachstumszonen die der Fuge (Scheibe, 2 mm Höhe) und die des Fugenuntergrundes (Zylinder) ein (Abb.47a - g), im Fall der Diaphyse langer Röhrenknochen - Ausschnitt aus dem mittleren Knochenschaft - die dem Targetvolumen entsprechende Zylinderdosis (Abb.47h, i), im Fall von Injektionsstellen bei Paraapplikation Kugeldosis des Peaks und Kugeldosis des Untergrundes. Die Strahlenexposition von Injektionsstellen beträgt (3 - 18) mGy/MBq (11 - 68) rd/mCi) und wird mitaufgeführt, da eine Vergleichsmöglichkeit einer flach ausgedehnten Quelle (Fuge) mit einer im Peak nahezu punktförmigen Quelle - beide im mm- Bereich gelegen - sowohl im Szintigramm als auch hinsichtlich der Strahlenexposition gegeben ist.

Der Verteilungsfaktor zur Berechnung der Strahlenexposition des

skelettalen Untergrundes wurde im Gegensatz zu dem der Diaphyse langer Röhrenknochen durch Differenzenbildung aus applizierter Aktivität und der Summe aus

1. ausgeschiedener Aktivität
2. Aktivität in den epiphysären Wachstumszonen
3. Organaktivität außer 2

gebildet. Da weder die Anreicherungsgebiete im Schädel (Nasen- und Kieferbereich) noch die in der gesamten Wirbelsäule in der Differenzenbildung berücksichtigt werden können, ist die Aktivitätskonzentration des skelettalen Untergrundes im Mittel dreifach höher als die der Diaphyse. Die Strahlenexposition des skelettalen Untergrundes (Kap.6.6) ist daher nicht mit der der Diaphyse zu vergleichen, deren Aktivitätskonzentration nach dem ROI- Verfahren bestimmt werden konnte.

Die Strahlenexposition epiphysärer Wachstumszonen (Abb.47a - g) zeigt mit dem Lebensalter einen Verlauf, der bestimmt wird durch die Aktivitätskonzentration in der Fuge (Kap.6.1.5.4) und der zugehörigen äquivalenten Halbwertszeit (Kap.6.1.5.5). Der durchdringende Anteil auf Grund der γ - Strahlungskomponente aus dem Untergrund zur Fuge beträgt maximal 3 % der Strahlenexposition der gesamten Wachstumszone. Auf 1 MBq (1 mCi) applizierte Aktivität bezogen, tritt höchste Strahlenexposition in den Wachstumszonen langer Röhrenknochen des 3 Monate alten Kindes auf, 7 mGy/MBq (26 rd/mCi), niedrigste in den Wachstumszonen des (1/2 - 1) jährigen Kindes, 0.54 mGy/MBq (2 rd/mCi). Mit Ausnahme des proximalen Humerus wird im Verlauf der Strahlenexposition mit dem Lebensalter bis zum Alter von 7 Jahren/ 2 Monaten ein Maximum festgestellt, für das Alter von (2 - 3) Jahren in proximalen Wachstumszonen, im Mittel 3 mGy/MBq (11 rd/mCi), für das Alter von (3 - 3 1/2) Jahren in distalen Wachstumszonen gelegen, im Mittel 2.7 mGy/MBq (10 rd/mCi) - die Wachstumszonen im Ellenbogenbereich sind vom Verlauf der

Strahlenexposition mit dem Lebensalter aus gesehen der letztgenannten Gruppe zuzuordnen. Im proximalen Humerus ist das Tief verlagert, es liegt beim (2 - 2 1/2) jährigen Kind ; mit dem Lebensalter fortschreitend erfolgt kontinuierlicher Anstieg der Strahlenexposition bis 2.7 mGy/MBq (10 rd/mCi) für das (5 1/2 - 7) jährige Kind, ein Maximum wird bis zu dieser Lebensaltersgruppe nicht erreicht.

Die Strahlenexposition der Diaphyse langer Röhrenknochen der oberen Extremitäten (Humerus, Ulna und Radius) nimmt kontinuierlich mit dem Lebensalter ab, die der unteren Extremitäten (Femur, Tibia und Fibula) zeigt einen Verlauf, der an den distalen Wachstumszonen erinnert (Abb. 47h,i).

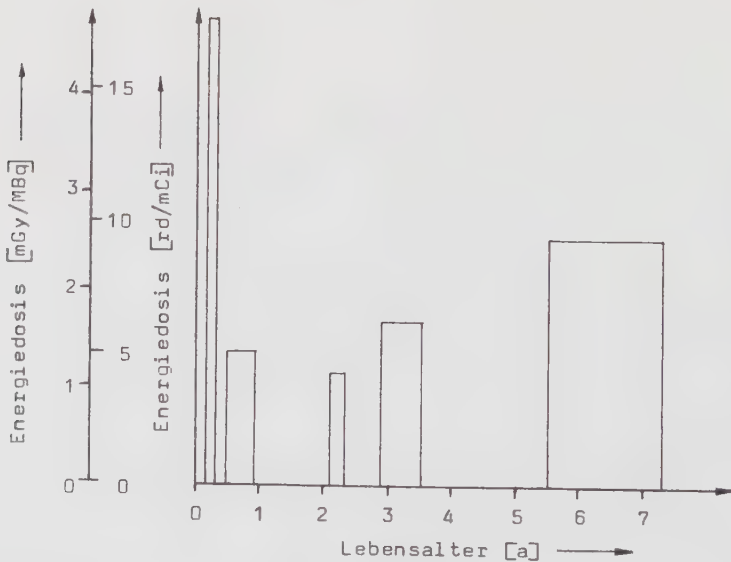


Abb. 47a Energiedosis der Wachstumszonen des proximalen Humerus (Patient, Schulter)

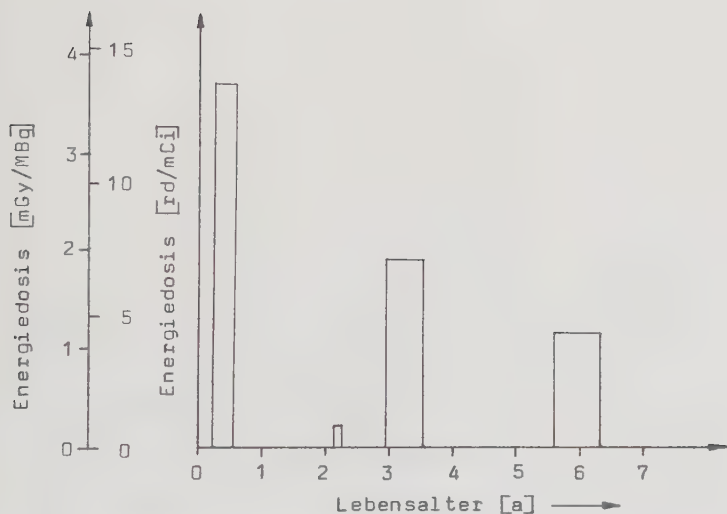


Abb. 47b Energiedosis der Wachstumszonen des distalen Humerus, der proximalen Ulna und des proximalen Radius (Patient, Ellenbogen)

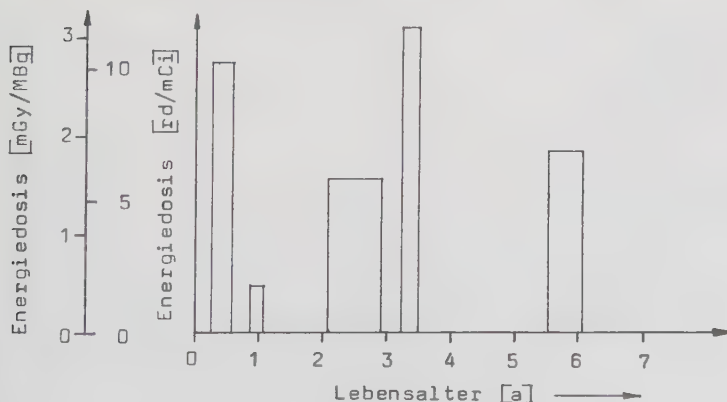


Abb. 47c Energiedosis der Wachstumszonen der distalen Ulna und des distalen Radius (Patient, Handgelenk)

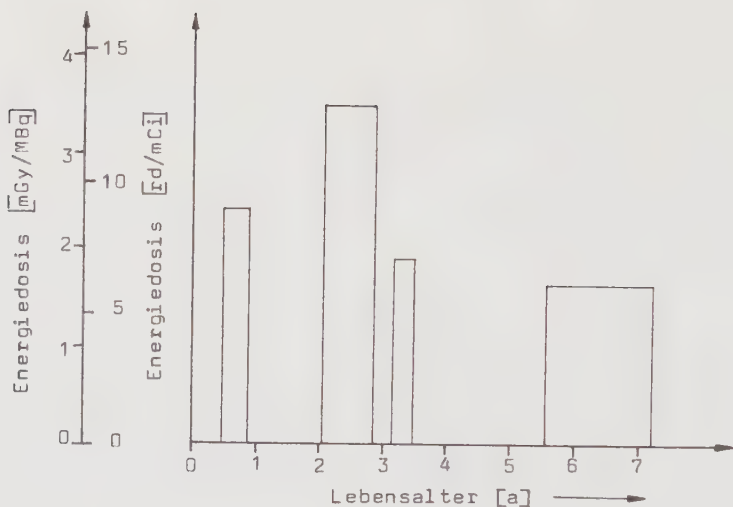


Abb. 47d Energiedosis in der Wachstumszone des proximalen Femur (Patient, Hüfte)

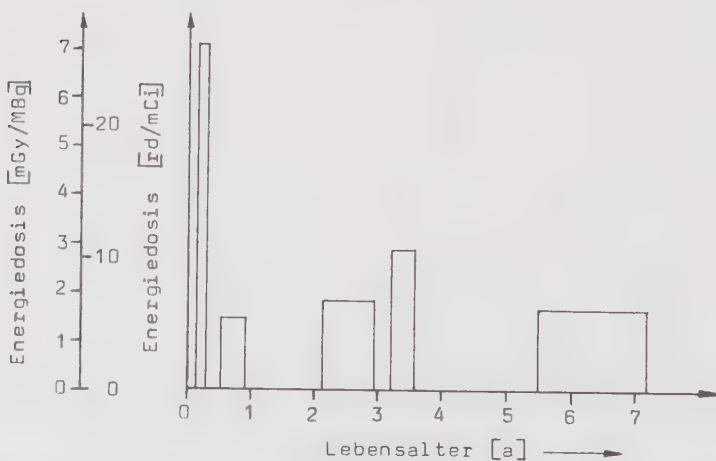


Abb. 47e Energiedosis in der Wachstumszone des distalen Femur (Patient, Knie)

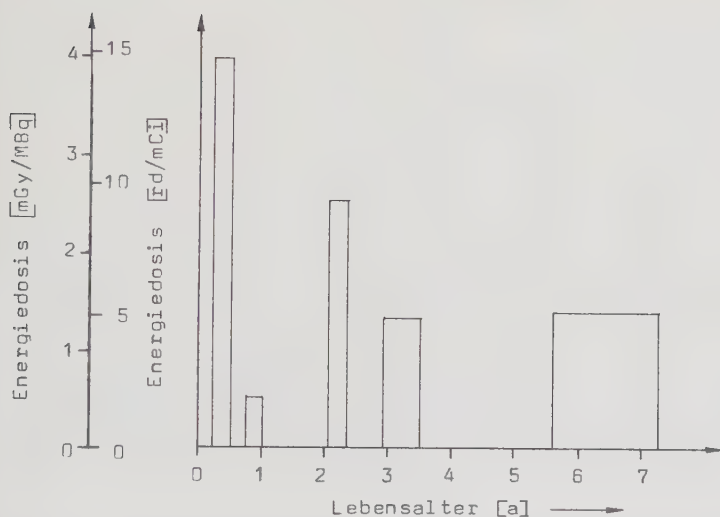


Abb. 47f Energiedosis in den Wachstumszonen der proximalen Tibia (Patient, Knie)

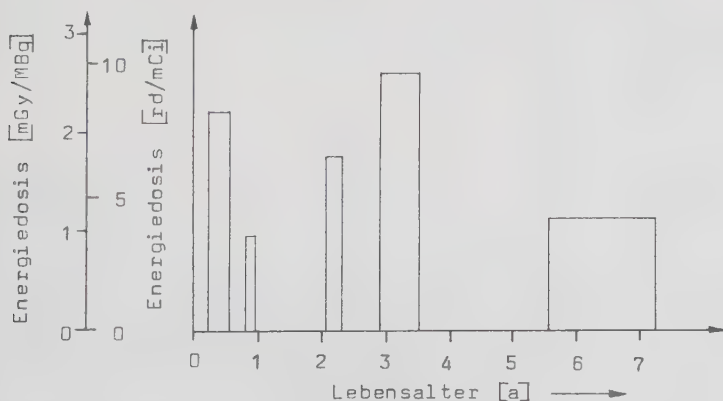


Abb. 47g Energiedosis in der Wachstumszone der distalen Tibia (Patient, Knöchel)

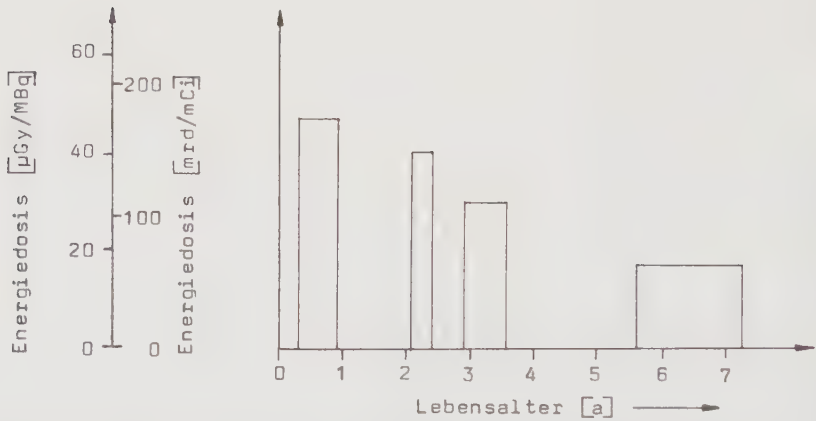


Abb. 47h Energiedosis der Diaphysen des Humerus, der Ulna und des Radius (Patient, Knochenschaft)

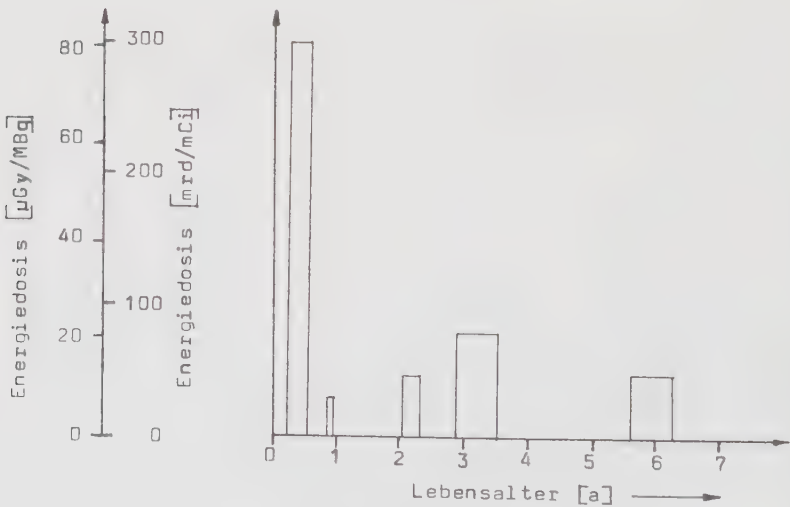


Abb. 47i Energiedosis der Diaphysen des Femur und der Tibia (Patient, Knochenschaft)

Neben der wachstumsspezifisch interessierenden Strahlenexposition ist die auf Grund der tatsächlich applizierten Aktivität aufgetretene Strahlenexposition in Wachstumszonen des kindlichen Skeletts unter dem Gesichtspunkt notwendiger Verlaufskontrollen bei gegebener Indikation zu erwähnen:

Lebensalter	Applizierte Aktivität		Energiedosis			
			von - bis		Mittelwert	
	[MBq]	[mCi]	[mGy]	[rd]	[mGy]	[rd]
0/3/0	67	1.8	130-470	13-47	290	29
0/6/0-0/10/3	74-111	2.0-3.0	60-230	6-23	130	13
2/1/2-2/11/0	137-185	3.7-5.0	210-580	21-58	340	34
3/3/2-3/ 6/0	118-187	3.2-5.1	230-390	23-39	300	30
5/7/0-7/ 2/2	174-222	4.7-6.0	230-490	23-49	310	31

Die Strahlenexposition von Wachstumszonen beträgt für alle Lebensalter bis zu 7 Jahren / 2 Monaten mit Ausnahme des (1/2 - 1) jährigen Kindes im Mittel 300 mGy (30 rd), wenn eine Zylinderhöhe der Modellfuge von 2 mm berücksichtigt wird.

6.6 Organdosis

Die Strahlenexposition bei der Untersuchung mit Tc-99m-MDP erstreckt sich für Kinder mit Lebensaltern zwischen 3 Monaten und 7 Jahren / 2 Monaten vom 2.7 µGy/MBq (10 mrd/mCi) - Bereich (Organe Herz, Leber, Milz und Lunge - 7 jähriges Kind) bis in den mGy (rd) - Bereich der Größenordnung 7 mGy/MBq (26 rd/mCi) in der Wachstumszone des distalen Femur eines 3 Monate alten Kindes, falls von extrem hohen Werten in Gebieten

mit Parainjektion - bis 18 mGy/MBq⁻ (68 rd/mCi) - abgesehen wird.

Die Organdosen - hier ist das Skelett miteinbezogen unter der Voraussetzung, daß die Wachstumszonen und die Diaphysen langer Röhrenknochen isoliert betrachtet werden dürfen - fallen bis zum Lebensalter von etwa einem Jahr auf $(58 \pm 9) \%$, bis zum Lebensalter von 3 1/2 Jahren auf $(29 \pm 4) \%$ und bis zum Lebensalter von 7 Jahren auf $(26 \pm 1) \%$ des Maximalwertes des 3 Monate alten Kindes. Der Maximalwert ist mit Ausnahme der patientenspezifisch vorliegenden Daten für die Blasenwand und das Skelett durch die aus der Untersuchungsreihe mit dem jungen Hund gewonnenen Verteilungsfaktoren und effektiven Halbwertszeiten gegeben, der Verlauf von der mit dem Lebensalter größer werdenden Organmasse (Lit.3, 15, 16, 23) bestimmt. Die Blasenwand ist das Organ mit der höchsten Strahlenexposition von 135 $\mu\text{Gy/MBq}$ (500 mrd/mCi), es folgen das Skelett unter der oben erwähnten Voraussetzung zu 108 (400), die Niere - 93 (346)-, die Testes - 78 (290) -, der Darm - 38 (144) -, der Ganzkörper 30 (111)-, die Ovarien 23 (85) -, das Herz - 21 (78) -, Leber - 17 (63) -, Milz - 12 (44) - und die Lunge mit 11 $\mu\text{Gy/MBq}$ (39 mrd/mCi), Abbildungen 48 a, b.

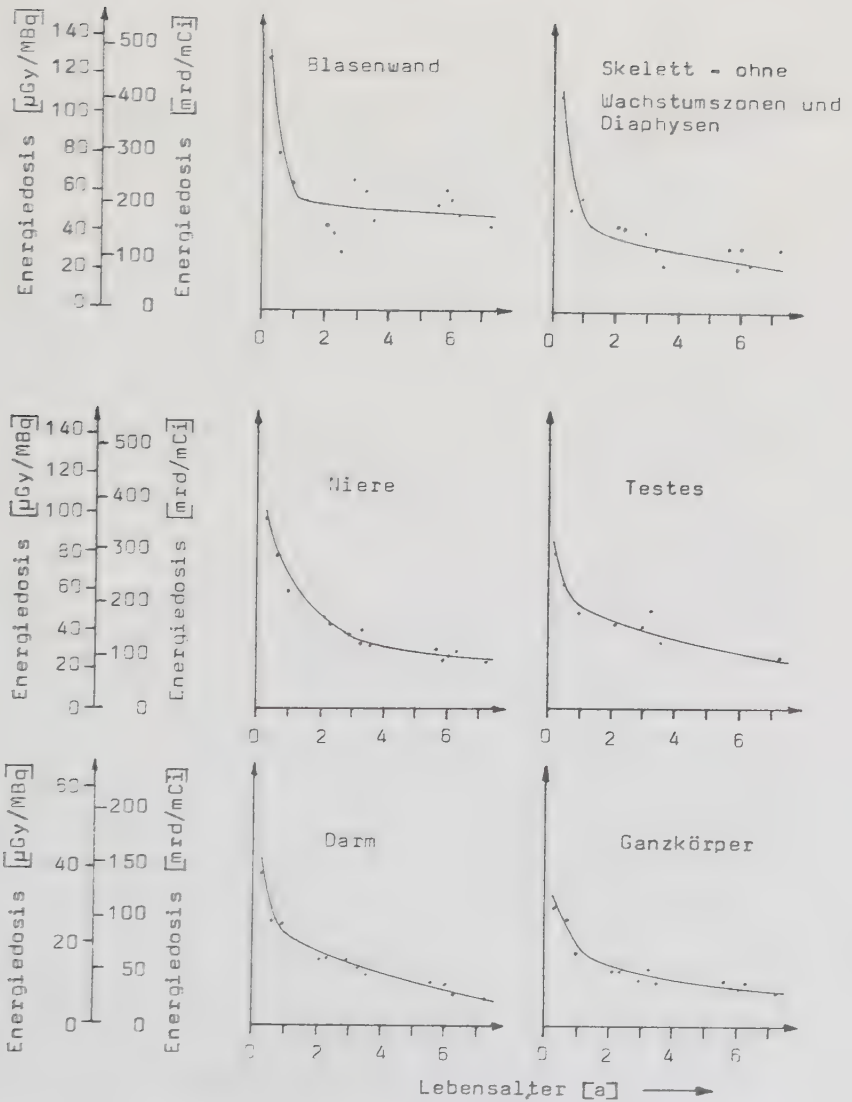


Abb. 48a Organdosen (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

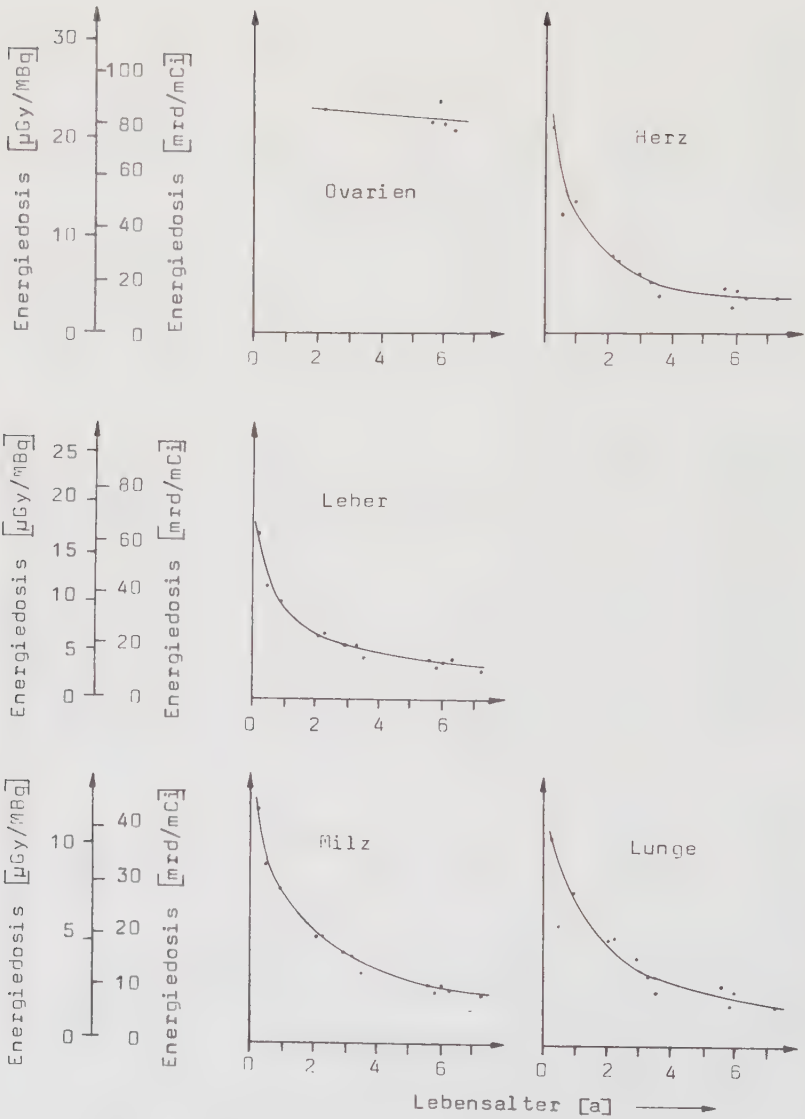


Abb. 48b Organdosen (Patient 0/3/0 - 7/2/2)

7. Diskussion

Knochensuchende Ionen wie die des Phosphor (Lit.5) oder des Calcium (Lit.24) werden in den Epiphysenkernen und den metaphysären Wachstumsplatten der epiphysären Wachstumszonen langer Röhrenknochen angereichert, in den Zonen, in denen durch Mesenchym primäres Mark entsteht, dadurch die Knorpelzellen des Hyalinknorpels zerstört und neuer Knochen durch Knochenablagerung auf abgestorbenen Knorpelzellen gebildet wird. Die Mineralisierung des Osteoids beginnt mit Einlagerung von Apatitkristallen, gebunden an das Löslichkeitsprodukt, bei dem Calciumphosphat ausfällt (Lit.25). In Bereichen der Verknöcherungszonen steigt daher sowohl der Calciumgehalt als auch der Phosphatgehalt an. Konzentrationsmaxima des Tc-99m-MDP-Komplexes liegen außerhalb der Mineralisierungszonen im Bereich niedriger Calciumkonzentration: Der Komplex wird in den Epiphysenfugen der epiphysären Wachstumszonen angereichert (P/U-Verhältnisse junger Hund, erwachsener Hund, Patient), in den in stetem Wachstum begriffenen Hyalinknorpelplatten, die mit wachsendem Lebensalter gleichzeitig von der epiphysären und metaphysären Markhöhle her zerstört werden. Der Tc-99m-MDP-Komplex zeigt keine Affinität zum Knochenmineral, die als Indikator lokaler Osteogenese genutzt werden könnte. Diese Aussage steht in Einklang mit bisheriger klinischer Erfahrung bei Metastasensuche im Skelett. Lokale Anreicherung von Tc-99m-Diphosphonaten konnten ursächlich nur mit erhöhter Vaskularität im erkrankten Knochen in Zusammenhang gebracht werden (Lit.26).

Aus konstanter Aktivitätsanreicherung pro Gramm und Zeiteinheit sowohl in den Fugen (junger Hund) oder den ehemaligen Fugenbereichen (erwachsener Hund) als auch in den makroskopisch sichtbar verknöcherten epiphysären und metaphysären Markhöhlen oberhalb und unterhalb der Fugen - im Szintigramm der Unter-

grund zu den Fugen — läßt sich folgern, daß der MDP- Komplex in diesen Wachstumszonen nur einem Kompartiment zugeführt wird, dem unzerstörten Hyalinknorpel. Wird der prozentuale Anteil an der applizierten Aktivität pro Gramm Knorpel- oder Knochenprobe als Maß nicht zerstörten Knorpels angesehen, so sind, auf den mittleren Knorpelgehalt von Fugen des jungen Hundes bezogen, im Untergrund zu den Fugen des jungen Hundes noch etwa 40 %, in den ehemaligen Fugen des erwachsenen Hundes etwa 10 % und in deren Untergrund noch etwa 7 % Hyalinknorpel nicht zerstört. Bis zum Lebensalter des Hundes von einem Jahr / acht Monaten werden im Mittel 90 % des Hyalinknorpels der Fugen und etwa 80 % des im neugebildeten Knochengewebes noch eingeschlossenen Knorpels zerstört. Das Verhältnis von Fugenknorpel zu Restknorpel ist mit dem Lebensalter rückläufig: Die Zerstörung des Hyalinknorpels der Fuge schreitet schneller voran als der Aufbau.

Unterschiedliche Aktivitätskonzentration in den Fugen der langen Röhrenknochen eines Hundes aber konstante Aktivitätskonzentration im Untergrund zu diesen Fugen läßt vermuten, daß die Aktivitätskonzentration der Fuge nicht nur ein Maß für unzerstörten Hyalinknorpel ist, sondern weiterführend eine Aussage zum Knorpelwachstum erlaubt.

Aus unterschiedlicher MDP- Anreicherung pro Gramm Knochenprobe und Zeiteinheit im Fugenuntergrund und der Diaphyse langer Röhrenknochen ist zu folgern, daß der MDP- Komplex in der Diaphyse einem anderen Kompartiment zuzuordnen ist, als in der Fuge und ihrem Untergrund.

In beiden skelettalen Kompartimenten, dem der Fuge und ihrem Untergrund und dem der Diaphyse, wird der MDP- Komplex mit der Zeit nach Applikation angereichert, charakterisiert durch zwei Halbwertszeitkomponenten der Anstiegsphase. Die Indika-

tion des Tc-99m-MDP-Komplexes setzt somit eine Untersuchungsmethode voraus, die MDP-spezifische Anreicherung von krankheitsbedingter quantitativ trennt.

Die Aktivitätskonzentration der Fugen des erwachsenen Hundes beträgt im Mittel $0.03 \% A_0/g$, die des Untergrundes zu den Fugen $0.02 \% A_0/g$ und die der Diaphysen der Röhrenknochen $0.01 \% A_0/g$. Die Aktivitätskonzentration der Fugen des jungen Hundes wurde im Mittel zu $0.3 \% A_0/g$, die des Untergrundes zu $0.1 \% A_0/g$ und die der Diaphyse zu $0.04 \% A_0/g$ bestimmt. Da die mittlere Masse der Fuge des jungen Hundes etwa 30 % der Masse des gesamten Wachstumszonenbereiches ausmacht, wird die angebotene Aktivität zu etwa gleichen Teilen in der Fuge und ihrem Untergrund angereichert. Auf den Menschen der mit dem jungen Hund vergleichbaren Altersgruppe von (5 1/2 - 7) Jahren übertragen — es liegen im Schulter-, im distalen Femur- und im proximalen Tibiabereich im Mittel Wachstumszonenmassen von 100 g vor — wäre ein Verteilungsfaktor $F_G = 0.16$ zu erwarten. Der experimentell ermittelte Verteilungsfaktor liegt jedoch bei $F_G = 0.025$, was auf eine andere Verteilung der im Wachstumszonenbereich vorhandenen Aktivität schließen läßt: Die Masse der Fuge, in der der MDP-Komplex angereichert wird — eine Mittenzone der Fuge — beträgt im Mittel nur 1 % der Untergrundmasse und weist gegenüber dem jungen Hund eine 6 fache Aktivitätskonzentration — etwa $1.8 \% A_0/g$ — auf. Die Aktivitätskonzentration des Untergrundes beträgt etwa $0.01 \% A_0/g$. In der Fuge befinden sich 70 %, im Untergrund 30 % der Aktivität des Wachstumszonenbereiches. Wenn davon ausgegangen werden darf, daß der MDP-Komplex auch beim Menschen im unzerstörten Hyalinknorpel der Wachstumszonenbereiche angereichert wird, so befinden sich, an der Fuge gemessen, in deren Untergrund noch 0.4 % unzerstörten Hyalinknorpels pro Gramm Knochenprobe: Das Wachstumsalter des neu entstandenen Knochens der Epi- und Metaphysen ist beim (5 1/2 - 7) jährigen

Kind erheblich weiter fortgeschritten als beim jungen Hund.

Die hohe Aktivitätskonzentration im Mittenbereich der Fuge des (5 1/2 - 7) jährigen Kindes kann darauf zurückzuführen sein, daß der Fugenknorpel während des Wachstums entweder ungleichförmig zerstört wird, im in den Gelenkknorpel übergehenden Randbereich intensiver als im Mittenbereich, oder darauf, daß der Fugenknorpel nicht gleichförmig aufgebaut wird, im Mittenbereich aktiveres Knorpelwachstum stattfindet als im Randbereich. Beide Prozesse sind notwendige Voraussetzung für das Längen- und Breitenwachstum des Röhrenknochens im Wachstumszonbereich. Ungleichförmige Aktivitätsverteilung in der Fuge wurde bei allen Kindern festgestellt, beim 3 monatigen Kind durch eine nahezu punktförmige im mm- Bereich gelegene Aktivitätskonzentration in Fugenmitte gekennzeichnet. Mit wachsendem Lebensalter ist laterale Ausdehnung dieser Quelle innerhalb der Fuge festzustellen, jedoch bis zum Lebensalter von 7 Jahren / 2 Monaten nicht den gesamten, sondern maximal 40 % des Fugenquerschnitts erfassend. Beim 3 monatigen Kind kann wegen der noch kleinen Ausdehnung des verknöchernden Epiphysenkerns in der Epiphyse gesagt werden, daß der epiphysäre Gelenkknorpel und der Fugenknorpel sich im Anreicherungsverhalten des MDP- Komplexes erheblich unterscheiden - es läge sonst keine erhöhte Aktivitätskonzentration im Fugenknorpel vor. Da nicht anzunehmen ist, daß die Aktivitätskonzentration in der Fuge darauf zurückzuführen ist, daß der gesamte epiphysäre Gelenkknorpel durch Absterben seiner Knorpelzellen zur Verknöcherung vorbereitet wird, ist vermutlich Knorpelwachstum in der durch Wachsen des Epiphysenkerns gerade entstehenden Fuge die Ursache hoher Aktivitätskonzentration. Wie ein Ergebnis aus der Untersuchungsreihe mit dem Hund schon vermuten ließ, markiert der MDP- Komplex nicht nur nicht zerstörten sondern auch neu aufgebauten Knorpel.

Da mit dem Lebensalter das Längen- und Breitenwachstum der Epi- und Metaphysen langer Röhrenknochen durch ständigen Auf- und Abbau des Hyalinknorpels der Wachstumsfuge koordiniert wird, ist, ohne auf die Komplexivität des Knochenwachstums eingehen zu müssen, über die Aktivitätskonzentration in den Fugen eine relative Aussage zum Knochenwachstum in Abhängigkeit vom Lebensalter möglich: Es liegt ausgeprägtes Wachstum in den proximalen und distalen Wachstumszonen langer Röhrenknochen des 3 Monate alten Kindes vor, minimales in den Wachstumszonen des (1/2 - 1) jährigen Kindes. Am 1 jährigen Kind gemessen tritt erneut intensives Wachstum in den proximalen Wachstumszonen des (2 - 3) jährigen Kindes und in den distalen Wachstumszonen des (3 - 3 1/2) jährigen Kindes auf. Beim (5 1/2 - 7) jährigen Kind ist mit Ausnahme des proximalen Humerus das Wachstum wieder weniger ausgeprägt, jedoch meist intensiver als beim (1/2 - 1) jährigen Kind. Größte asymmetrische Änderung in der räumlichen Ausdehnung epiphysärer Wachstumszonen langer Röhrenknochen ist zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr des Kindes zu erwarten, am Beispiel der wachsenden Metaphyse des distalen Femur eines zweijährigen Kindes bei C. Lent aufgezeigt (Lit.27). Ausgenommen werden muß das Wachstum in den distalen Wachstumszonen von Ulna und Radius, für diese ist intensives Wachstum im Lebensalter zwischen 3 und 6 Jahren spezifisch (Lit.28), in der vorliegenden Arbeit für das Lebensalter zwischen 3 und 3 1/2 Jahren ermittelt. Abweichend vom erwarteten Wachstum ist das der Wachstumszonen des proximalen Humerus der untersuchten Kinder. Es wurde mit dem Lebensalter ab 2 Jahren zunehmendes Wachstum festgestellt. In der Literatur findet sich keine Aussage zu dem in der vorliegenden Arbeit beim 3 Monate alten Kind festgestellten Wachstum. Das ab dem ersten Lebensjahr zu erwartende intensive Wachstum kann bestätigt werden, da für das (1/2 - 1) jährige Kind minimales Wachstum in allen Wachstumszonen beobachtet wurde.

Nach der in Kapitel 3.2.1 aufgezeigten Methode wurde für die höchste in einer Fuge aufgetretenen Aktivitätskonzentration von $8 \% A_0/g$ - einem $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnis von 2.7 entsprechend - eine Strahlenexposition der Fuge von 7 mGy/MBq (26 rd/mCi) ermittelt. Gebiete mit Parainjektion gleichen im Szintigramm einer nahezu punktförmigen im mm- Bereich gelegenen Quelle mit einem $(P/U)_{SZ}$ - Verhältnis bis zu 5.3 . Die Aktivitätskonzentration dieser Quellen beträgt bis zu $30 \% A_0/g$, die Strahlenexposition erreicht Werte von 18 mGy/MBq (68 rd/mCi). Höhere Aktivitätskonzentration wurde bei Applikation von Tc-99m-MDP im Szintigramm nicht nachgewiesen, kann aber im Fall ungleichförmiger Radioaktivitätsverteilung nicht ausgeschlossen werden. Der Nachweis einer Mikroverteilung im Wachstumszonenbereich langer Röhrenknochen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht erbracht werden (Kap.6.4), ist jedoch bei Applikation von mit Tc-99m markiertem Aethylidenhydroxydiphosphonat (Tc-99m-EHDP) Tilden und Mitarbeitern in Bereichen mit Knochenabbauprozessen beim Menschen gelungen (Lit.29). Es konnte heterogene Verteilung des Diphosphonats an Knochenzonen, die an Hand durchgeführter Einfärbeverfahren auf unterschiedliche Entwicklung des noch lebenden Knochens schließen ließen, sowie in der Nähe von Markzwischenräumen und von Osteozyten im μm - Bereich autoradiographisch dargestellt werden. Die Aktivitätskonzentration des den autoradiographischen Aufnahmen zugrunde liegenden Targets ist nicht angegeben. Wird von der Konzentration ausgegangen, die beim Patienten in der vorliegenden Arbeit im Untergrund zu den Fugen ermittelt wurde - am Beispiel des (5.1/2 - 7) jährigen Kindes $0.01 \% A_0/g$ - und berücksichtigt, daß bei Tilden der Flächenbereich mit erhöhter Aktivitätskonzentration gegenüber dem Untergrund 5 % der Gesamtfläche ausmacht, so wären im verknöchernden Untergrundbereich der Fuge Aktivitätskonzentrationen von $0.20 \% A_0/g$ nicht auszuschließen - ein noch etwa 10 fach geringerer Wert, als in der Fuge selbst ermittelt wurde. Da in der Fuge nicht Knochen-

sondern Knorpelauf- und Abbauprozesse stattfinden, ist die Übertragung einer möglichen heterogenen Verteilung im Knochen auf den Hyalinknorpel der Fuge nicht zu rechtfertigen.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Strahlenexposition von Wachstumszonen langer Röhrenknochen des Kindes weicht bis zu 7 Jahren / 2 Monaten auf Grund hoher Aktivitätskonzentrationen in kleinen Targetvolumina innerhalb der Epiphysenfugen der untersuchten Kinder von in der Literatur bei Applikation von Tc-99m-EHDP zu findenden Angaben für das Kind erheblich ab. Bei einer skelettalen Speicherrate von 47 % Tc-99m-EHDP gibt D.EiBner (Lit.30) eine Aktivitätskonzentration von 16.6×10^{-3} % A_0/g in den Epiphysen des Kindes zwischen 10 und 13 Jahren (5 Kinder, mittleres Lebensalter 11 Jahre) an. EHDP und MDP sind für die Lebensaltersgruppen um 11 Jahre beziehungsweise der um (5 1/2 - 7) Jahre nahezu gleich: Die skelettale Speicherrate beträgt für beide Diphosphonatkomplexe 47 % der applizierten Aktivität, die (P/U)_{SZ}- Verteilung des EHDP und des MDP ist, wenn, wie D.EiBner angibt, unter Peak die Aktivität in der gesamten epiphysären Wachstumszone und unter Untergrund die Aktivität in der Diaphyse der im Szintigramm dargestellten Aktivitätsverteilung langer Röhrenknochen verstanden wird, für EHDP (4.1 - 8.5) : 1, im Mittel 6.3 : 1 (distaler Femur und proximale Tibia), der analoge Wert für MDP ist 8.3 : 1. Die Angabe zur Aktivitätskonzentration von nur 16.6×10^{-3} % A_0/g in den epiphysären Wachstumszonenbereichen weist darauf hin, daß D.EiBner nicht auf die Verteilung des EHDP- Komplexes innerhalb der Wachstumszone eingeht. D.EiBner erhält eine mittlere Strahlenexposition des kindlichen Skeletts von etwa 15 $\mu Gy/MBq$ (55 mrd/mCi) unter Berücksichtigung, daß sich etwa 50 % des kindlichen Skeletts epiphysenähnlich verhalten, für die Strahlenexposition von Epiphysenbereichen einen mittleren Wert von 26 $\mu Gy/MBq$ (95 mrd/mCi), für die der Diaphysen von 4 $\mu Gy/MBq$ (15 mrd/mCi) - entsprechend der Wichtung 6.3 : 1.

Unter der Annahme, daß der EHDP-Komplex in der metaphysären Wachstumsplatte ($\rho = 1.3 \text{ g/cm}^3$) angereichert wird - gestützt auf den Einbau von Calcium und Phosphor in das Skelett der Ratte und das des Schweins - berechnen R.Stephen und Mitarbeiter (Lit.31) die Strahlenexposition des distalen Femur und der proximalen Tibia für 6 Kinder zwischen 4 und 16 Jahren. R.Stephen berücksichtigt die Verteilung des EHDP-Komplexes in der Wachstumszone, geht aber davon aus, daß gleichförmige Aktivitätsverteilung in der gesamten, einem Kreiszylinder von 3 bis 4 mm Höhe vergleichbaren Wachstumsplatte vorliegt, rechnet daher mit größeren Targetmassen als in der vorliegenden Arbeit patientenspezifisch für die Fuge ermittelt wurde. Infolgedessen unterscheiden sich - bei gleicher Zylinderhöhe - geometrie- und dichtebedingte Ausgangsdaten für vergleichbare Lebensalter um die Faktoren A der Tabelle 14. R.Stephen macht keine Aussage zur Aktivitätskonzentration im Anreicherungsgebiet der Wachstumszonen des Kindes. Jedoch gleichen sich bei Applikation von Ic-99m-EHDP und Ic-99m-MDP aufgetretene Vielfache der im Lebensalter um 6 Jahre ermittelten Strahlenexposition (Faktoren B, Tab.14). Die Faktoren A und B gehen multiplikativ in die Dosisgleichung ein (Faktoren C, Tab.14).

Bereich	Lebensalter	Faktor A	Faktor B		Faktor C	
			1	2	1	2
Distaler Femur	3/3/2 - 4/0/0	2.7	-	6.4	-	17.3
Proximale Tibia	"	3.5	-	4.4	-	15.4
Distaler Femur	5/9/0 - 6/6/0	3.6	1.5	1.8	5.4	6.5
Proximale Tibia	"	6.1	1.7	2.0	10.4	12.2

Tab. 14 Vielfache der Strahlenexposition $C_{1,2}$ auf Grund geometriebedingter (A) und anreicherungsbedingter (B 1 R.Stephen, B 2 vorliegende Arbeit) Faktoren

Wenn vom für das Lebensalter und das Anreicherungsgebiet niedrigsten Expositionswert R.Stephen's für eine Zylinderhöhe von 3 mm ausgegangen wird, ist zu erkennen, daß die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte zur Strahlenexposition größtenteils unterhalb der Grenze liegen, die auf Grund der patientenspezifisch aufgetretenen Vielfachen in der Strahlenexposition als möglich erachtet werden können (C 2, Tab.14):

Bereich	Lebensalter	Strahlenexposition mGy/MBq (Strahlenexposition rd/mCi)		
		R.Stephen	möglich	vorl.Arbeit
Distaler Femur	3/3/2 - 4/0/0	0.28 (1.02)	4.2 (17.2)	0.5 - 3.3 (1.9 - 12.2)
Proximale Tibia	"	0.21 (0.79)	3.3 (12.2)	0.3 - 1.4 (1.2 - 5.3)
Distaler Femur	5/9/0 - 6/3/0	0.14 (0.52)	0.9 (3.4)	0.8 - 1.3 (2.8 - 4.9)
Proximale Tibia	"	0.12 (0.43)	1.4 (5.2)	0.6 - 1.2 (2.2 - 4.3)

Anhang: Wörterbuchauszüge (Lit.32)

Diaphyse	Mittelstück der Röhrenknochen im Gegensatz zu Metaphysen und Diaphysen
Distal	weiter vom Rumpf entfernte Teile der Extremitäten, im Gegensatz zu proximal
Enchondral	im Knorpel liegend
Epiphysär	die Epiphyse betreffend
Epiphyse	proximal und distal gelegene End- (Gelenk-) Stücke der langen Röhrenknochen
Epiphysenfuge	hyalinknorpelige Gewebsschicht zwischen Epi- und Metaphyse eines Röhrenknochens, von der (vorwiegend) das enchondrale Knochenwachstum ausgeht
Epiphysenkern	Verknöchertes Zentrum der Epiphyse
Extremitäten	Gliedmaßen, Arme und Beine
Femur	Oberschenkelknochen
Fibula	Wadenbein, der äußere der beiden Unterschenkelknochen
Humerus	Oberarmknochen
Hyalinknorpel	gleichförmiger Knorpel (zB. Gelenk- und Rippenknorpel)
Iliasacralfuge	zum Darmbein gehörende Knochenfuge
I.v. Applikation	Verabreichung in eine Vene
Lyophil	Wasserbindungsvermögen kennzeichnend
Mesenchym	embryonales Bindegewebe
Metaphyse	Abschnitt des Röhrenknochens zwischen Diaphyse und Epiphyse
Metaphyseale - Wachstumsplatte	an die Epiphysenfuge angrenzende Längenwachstumszone der Metaphyse
Ossifikation	Knochenbildung, Knochenentwicklung, Knochenwachstum
Osteoid	knochenähnlich
- Gewebe	unfertiges noch nicht verkalktes Knochengewebe
Osteomyelitis	bakterielle Infizierung von Knochen (bes. Metaphysen der langen Röhrenknochen) durch Streuung von Eitererregern
Osteotrop	knochensuchend

Para	neben, bei
Pathologisch	krankhaft
Perifokal	um den Krankheitsherd herum
Prä- postnatal	vor- nach der Geburt
Proximal	rumpfwärts gelegener Teil einer Extremität
Radiodiagnostikum	radioaktiv markiertes Präparat zum Erkennen einer Krankheit
Radius	Speiche, der auf der Daumenseite liegende Unterarmknochen
Tibia	Schienbein
Ulna	Elle, der an der Kleinfingerseite liegende Vorderarmknochen

Literatur

1. Roedler, H.D.
Strahlenbelastung durch Radiopharmaka - Entwicklung eines mathematischen Dosiskonzepts und Ergebnisse von Neuberechnungen der Energiedosis
Dissertation, Freie Universität Berlin (1974)
2. Krempien, B.
Persönliche Mitteilung
Pathologie der Universität Heidelberg (1979)
3. International Commission on Radiation Protection
Report of Task Group on Reference Man
ICRP Publication 23, Pergamon Press, New York (1975)
4. Andersen, A.C.
The Beagle as an Experimental Dog
The Iowa State University Press Ames, Iowa 50010 (1970)
159 - 160, 165
5. Weiss, L., R.O.Greep
Histology
Mc Graw Hill Book Company, 4 (1977), 225 - 226
6. Fischgold, H., J.Bernard, J.Baudey (Paris)
Les Cartilages Epiphysaires de l'Enfant
Journal de Radiology, Tome 40, 8-9 (1959) 436, 439
7. Loevinger, R., M.Berman
A Schema for Absorbed- Dose Calculations for Biologically-Distributed Radionuclides
MIRD Pamphlet 1, J.Nucl. Med. 9: Suppl.1 (1968)
8. Smith, E.M.
General Considerations in Calculation of the Absorbed Dose of Radiopharmaceuticals Used in Nuclear Medicine, in Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects
Proc. Symp. Oak Ridge, Oak Ridge Tennessee (1970)
9. Snyder, W.S., M.R.Ford, G.G.Warner, and S.B.Watson
'S', Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs
MIRD Pamphlet 11, Society of Nuclear Medicine, New York (1975)
10. Snyder, W.S., M.R.Ford, G.G.Warner, and S.B.Watson
A Tabulation of Dose Equivalent per Microcurie- Day for Source and Target Organs of an Adult for Various Radio-

nuclides

Report ORNL- 5000, UC- 41 Health and Safety, Health Physics Division, Oak Ridge, Tennessee (1974)

11. Snyder, W.S., M.R.Ford, G.G.Warner, and H.L.Fisher, Jr.
Estimates of Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom
MIRD Pamphlet 5, J.Nucl.Med. 10: Suppl. 3 (1969)
12. Kerr, G.D., J.M.L.Hwang, and R.M.Jones
A Mathematical Model of a Phantom Developed for Use in Calculations of Radiation Dose to the Body and Major Internal Organs of a Japanese Adult
J. Radiat. Res. 17 (1976) 211 - 229
13. Henrichs, K., A.Kaul
Dosimetrie inkorporierter radioaktiver Stoffe
Altersabhängige Werte der spezifischen absorbierten Bruchteile
STH Berichte, Institut für Strahlenhygiene des Bundesgesundheitsamtes, 1 (1982)
14. Kereiakes, J.G., P.A.Feller, F.A.Ascoli, S.R.Thomas, M.J.Gelfand, and E.L.Saenger
Pediatric Radiopharmaceutical Dosimetry
Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Proc. Conf. Oak Ridge, Tennessee (1976), 77 - 90
15. Hwang, J.M.L., R.L.Shoup, G.G.Warner, J.W.Poston
Mathematical Descriptions of a One- and Five- Year Old Child for Use in Dosimetry Calculations
ORNL / TM - 5293 (1976)
16. Deus, S.F., and J.W.Poston
The Development of a Mathematical Phantom Representing a 10- Year Old for Use in Internal Dosimetry Calculations
Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Proc. Conf. Oak Ridge, Tennessee (1976) 110 - 118
17. Jones, R.M., J.W.Poston, J.M.L.Hwang, T.D.Jones, and G.G.Warner
The Development and Use of a 15- Year Old Equivalent Mathematical Phantom for Internal Dose Calculations
ORNL / TM - 5278 (1976)
18. Dillman, L.T., and F.C.Von der Lage
Radionuclide Decay Schemes and Nuclear Parameters for Use in Radiation - Dose Estimation
MIRD Pamphlet 10, Society of Nuclear Medicine, New York (1975) 62

19. Waite, Alan
Problems of Dose Calculations for Technetium-99m Bone Scanning Agents
Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Proc. Conf. Oak Ridge, Tennessee (1976) 305 - 312
20. Ellet, W.H., and R.W.Humes
Absorbed Fractions for Small Volumes Containing Photon-Emitting Radioactivity
MIRD Pamphlet 9, J.Nucl.Med. 12: Suppl. 5 (1971)
21. Raser, R., W.J.Lorenz
Ein Ganzkörperzähler für den Nachweis, die Identifikation und die Lokalisation von inkorporierten Radionukliden über einen weiten Energie- und Intensitätsbereich
Kerntechnik 19 (1977) 429 - 430
22. Schlegel, W., G.Fauser, A.Johnson, W.J.Lorenz
A Computer Display System for Nuclear Medicine Imaging
Kerntechnik 20 (1978) 2, 70 - 73
23. Spector, W.S.
Handbook of Biological Data
W.B.Saunders Company, Philadelphia (1956)
24. Comar, C.L., W.E.Lotz, G.A.Bovd
Autoradiographic Studies of Calcium, Phosphorus and Strontium Distribution in the Bones of the Growing Pig
Amer. J. Anat. 90 (1952) 113 - 129
25. Georgi, P.
Nuklearmedizinische Untersuchungen mit betriebsnahen Radio-pharmaka
Medizinische Dissertation, Universität Heidelberg (1983) 12
26. Castronovo, F.P., M.J.Guiberteau, G.Berg, K.A.McKusick, R.J.Callahan, and M.S.Potsaid
Pharmacokinetics of Technetium-99m Diphosphonate
J. Nucl. Med. 18 (1977) 809 - 814
27. Lent, C.J., MD
The Kinetics of Skeletal Remodeling
Sixty-Sixth Grinnell Article Series, Vol.11, 1 (1985) 78 - 79
28. Senz-Bohm, G.
Persönliche Mitteilung
Radiologisches Institut und Poliklinik der Universität zu Köln (1979)

29. Tilden, R.L., J. Jackson, Jr., W.F. Zimmerman, F.W. Seibert,
and J.T. Woley

^{99m}Tc- Polyphosphat: Histological Localization in Human
Femurs by Autoradiography
J. Nucl. Med. (1973) 575 - 578

30. Eibner, O., F. Wolf

Strahlendbelastung des Kindes bei der Knochenzintiographie
mit Technetium-^{99m}- markierten Phosphatverbindungen
Fortschr. Röntgenstr. 132, 3 (1980) 339 - 375

31. Stephen, R.T., Ph.D., M.J. Gelfand, M.D., J.G. Ferrelles,
Ph.D., F.A. Ascoli, M.S., et al

Dose to the Metaphyseal Growth Complexes in Children
Undergoing Tc-^{99m}- EDP Bone Scans
Radiology, Vol. 125, 1 (1975) 183 - 185

32. Bachyemdel, U.

Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter, Berlin, New York (1977)

Herrn Prof. Dr. A.Kaul danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit, für unentwegte Unterstützung durch Gespräch und wertvolle Anregungen beim Fortgang der Arbeit, für detaillierte Durchsicht des vorliegenden Textes und der damit verbundenen Mühe. Ich bedanke mich für brillante Diskussionen in Berlin, Heidelberg und München.

Herrn Prof. Dr. W.J.Lorenz danke ich für die Möglichkeit, im Bereich verschiedener Arbeitsgruppen des Deutschen Krebsforschungszentrums arbeiten zu können und die Einrichtungen benutzen zu dürfen. Ich bedanke mich für Koordination und zahlreiche Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. P.Georgi und Frau Dr. G.Benz-Bohm danke ich für die Zusammenarbeit mit der Kinderklinik der Universität Heidelberg und die Unterstützung im Diagnostikalltag.

Herrn Prof. Dr. B.Krempien und Frau Klöhde danke ich für die Durchführung autoradiographischer Arbeiten an der Pathologie der Universität Heidelberg.

Für ihre Hilfe durch zuverlässige Mitarbeit danke ich

- Herrn Gerlach (Tieruntersuchungsreihe)
- Herrn Adrian (Gammakameraaufnahmen)
- Frau Dillenberger und Herrn Mäurer (Ganzkörperaktivitätszähler)
- Herrn Jünger und Herrn Bindl (Reaktor)
- Herrn Willm (Computer)
- Frau Haas-Wittmüß (Strahlenschutz)

Nicht zuletzt danke ich Herrn O.Krauß für stetes Interesse und seine Hilfsbereitschaft bei der Lösung von Strahlenschutzfragen im Umfeld der vorliegenden Arbeit. Ich bedanke mich für zahlreiche Gespräche und Diskussionen.

Lebenslauf

Name	Gisela Petrausch, geb. Breiter
Geburtstag	16.10.1941
Geburtsort	Straßburg / Elsaß
Familienstand	Verheiratet mit Dr. Detlef Petrausch, zwei Kinder
Eltern	Dr. med. Siegfried Breiter Dr. med. Helene Breiter, geb. Klapperstück
Schulen	Volksschule Heidelberg, Herbst 1948 - Ostern 1952, Hölderlingymnasium Heidelberg
Abitur	Ostern 1961
Studium	Universität Heidelberg, SS 1961 - SS 1967 Freie Universität Berlin, WS 1978/79 - SS 1979
Prüfungen	Diplomphysiker- Vorprüfung am 7.8.1964 Diplomphysiker- Hauptprüfung am 9.9.1968
Beginn der Promotionsarbeit	1.12.1978 an der Freien Universität Berlin, Arbeitsgemeinschaft Medizinische Physik, sowie am Institut für Nuklearmedizin des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen